FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961 N° 93

TITRE DE LA THÈSE

Les Sulfamides Hypoglycemiants dans le Traitement des Staphylococcies cutanées

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 5 Juin 1961
pour obtenir le grade de
Docteur en Médecine

par

Michel AIMARD
né le 7 Janvier 1934
à SAINT-MIHIEL (Meuse)
Ancien Externe des Hôpitaux de Grenoble

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550007_0024

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961

N° 93

TITRE DE LA THÈSE

Les Sulfamides Hypoglycemiants dans le Traitement des Staphylococcies cutanées

FACULTÉ DE MÉDECINE LYON

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 5 Juin 1961
pour obtenir le grade de
Docteur en Médecine

par

Michel AIMARD

né le 7 Janvier 1934
à SAINT-MIHIEL (Meuse)

Ancien Externe des Hôpitaux de Grenoble

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

J. LEPINE : Doyen Honoraire

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

M. M. LEVRAT : Assesseur

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

Professeurs

M. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique Urologique
PONTUS	Physique Biologique, (détaché à Beyrouth)
DECHAUME	Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie
WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique Médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de Chirurgie orthopédique et de Chirurgie
REVOL	Pharmacie Galénique et Matière Médicale /Infantile
POLLOSSON	Clinique Gynécologique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique Médicale A
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique Stomatologique
BERNHEIM	Clinique Médicale infantile et Hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie médicale et Pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et Cryptogamie
BERTRAND	Clinique Chirurgicale C
BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
DREVON	Pharmacie et Pharmacologie
ROCHE	Médecine Légale et Déontologie
COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie
PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique

MM.	THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergo-/logie
	BRUN	Clinique de Pneumo-Phtisiologie
	CREYSSEL Jean	Clinique Traumatologique des Membres
	DARGENT	Cancérologie
	GUICHARD	Anatomie Pathologique
	GIRARD Paul	Pathologie Générale et Expérimentale
	LATARJET	Anatomie
	PEYCELON	Pathologie Chirurgicale
	GIRARD Marcel	Thérapeutique
	VACHON	Pathologie Médicale
	GALY	Physio-Pathologie des voies respiratoires
	KEHL	Histoligie
	PAPILLON	Radiologie
	JEUNE	Clinique des Maladies Infectieuses
	GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et Ecologie /Sociale
	MONNET	Bactériologie

Professeurs à titre personnel

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
DORCHE	Technologie Pharmaceutique

Professeurs sans chaire

BANSSILLON	Obstétrique
ROMAN	Parasitologie
BERTOYE	Bactériologie
CIER J.François	Physiologie
CHATONNET	Physiologie

Maîtres de Conférences-Agrégés

M.	CIER André	Pharmacie et Pharmacologie
	PERROT Louis	Chimie organique et Toxicologique
	FEROLDI Jacques	Anatomie Pathologique
	CREYSSEL Roger	Chimie Biologique et Médicale
	DUROUX Emile	Anatomie
	BRETTE René	Thérapeutique
	DUMONT Louis	Histologie
	THIVOLET Jean	Hygiène
	GARIN Jean-Paul	Parasitologie
	MORET Robert	Physique
	ODDOUX Lucien	Botanique et Cryptogamie

Agrégés en exercice

MM. LECUIRE Jean	Chargé d'enseignement	Neuro-Chirurgie
MATHIEU Jacques		Obstétrique
MARION Joseph		Orthopédie
PONT Maurice	Chargé d'enseignement	Propédeutique Médicale
VIGNON Georges	d°	Pathologie Médicale
REVOL Louis	d°	Pathologie Médicale
JAUBERT DE BEAUJEU	d°	Pathologie chirurgicale
GUILLEMIN Georges	d°	Propédeutique chirurgicale
BURTHIAULT René	d°	Obstétrique
FRANCOIS René	d°	Pédiatrie, puériculture
GUINET Paul		Médecine Générale
SAUTOT Jean		Pathologie chirurgicale
MARION Pierre		Chirurgie Générale
MICHAUD Pierre		Chirurgie Générale
GIGNOUX Marcel		Oto-Rhino-Laryngologie
FREIDEL Charles		Stomatologie
PLAUCHU Marcel		Médecine Générale
TRAEGER Jules		Médecine Générale
DEVIC Michel	Chargé d'enseignement	Pathologie Médicale
COLIN Marcel	d°	Médecine Légale
GUYOTAT Jean	d°	Neurologie
DUMONT Martial	d°	Obstétrique
DURAND Louis	d°	Urologie
de MOURGUES Georges	d°	Chirurgie Générale
DESPIERRES Charles	d°	Médecine Générale
FRANCILLON Jacques		Chirurgie Générale
TOLOT François		Médecine du Travail
SAUBIER Eugène		Chirurgie Générale
COLOMB Daniel		Dermatologie
SCHOTT Bernard		Neurologie, Psychiatrie
BONAMOUR Georges		Ophtalmologie

Examinateurs de la thèse

Président : M. H. THIERS

Assesseurs: MM. P. DUGOIS
D. COLOMB
R. BRETTE

A MON PERE, A MA MERE

Que ce travail soit pour eux un faible témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage de mon affection

A MA SOEUR ET A MES FRERES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A Monsieur le Professeur H. THIERS

Professeur de la Clinique Dermatologique
de LYON

Après nous avoir accueilli dans son service avec la plus grande bienveillance, il nous a toujours témoigné la plus grande sollicitude au cours de notre première année de spécialité.

Il a bien voulu accepter ce travail, et nous faire le grand honneur de présider notre Jury.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. DUGOIS

Médecin des Hôpitaux de GRENOBLE

Nous avons été sensible à l'accueil qu'il nous a réservé dans son service, nous témoignant toujours la plus grande bienveillance, et nous prodiguant son précieux enseignement avec une inlassable bonté. Nous lui devons notre orientation dans cette spécialité.

Il a bien voulu nous confier ce travail, et c'est grâce à ses nombreux conseils que nous avons pu le mener à bien.

Nous le remercions d'avoir accepté de nous faire l'honneur de siéger parmi nos Juges.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé D. COLOMB

Il a bien voulu nous faire
l'honneur de siéger parmi nos Juges.

Nous le prions de trouver ici
le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. BRETTE

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de faire partie de notre Jury.

A Monsieur le Professeur G. CARRAZ

Non seulement il nous a accueilli avec une grande bienveillance, mais il a bien voulu entreprendre pour nous, la mise au point d'une technique de mesure de la glycodermie.

Nous le prions de trouver ici, l'expression de toute notre gratitude.

A NOS MAITRES D' EXTERNAT :

Monsieur le Professeur J. CABANAC

Monsieur le Docteur MAITREROBERT

Monsieur le Professeur J. LEDRU

Monsieur le Docteur M. DOUILLET

Monsieur le Professeur-Agrégé M. REVOL

Monsieur le Professeur-Agrégé Y. MAZARE

Monsieur le Docteur P. FLANDRIN

I N T R O D U C T I O N

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

Au cours de nos études médicales, et en particulier pendant les deux semestres que nous avons consacrés à la dermatologie, nous avons été surpris de constater que malgré la multitude et l'efficacité des antibiotiques commercialisés, de nombreux malades venaient consulter pour des affections staphylococcciques, évoluant parfois depuis de longs mois ou des années. Ils avaient été, le plus souvent, améliorés provisoirement par chaque nouvel antibiotique prescrit par leur médecin traitant, mais avaient rechuté dès l'arrêt du traitement.

Il paraît certain que dans ces staphylococcies trainantes, ainsi que nous l'a toujours fait remarquer le Professeur agrégé DUGOIS, la stimulation des moyens de défense de l'organisme et la modification du terrain, ont beaucoup plus d'importance qu'un traitement antimicrobien direct. L'un des facteurs du terrain a trait au métabolisme des hydrates de carbone, comme en témoignent de très classiques constatations cliniques, sur l'efficacité du régime et le rôle du diabète.

L'idée de compléter un régime souvent mal suivi par une médication hypoglycémiante, d'administration facile et inoffensive, a interressé M. DUGOIS depuis longtemps, puisque dès I956, il a traité des furonculoses chroniques par le Dolipol.

Il nous a chargé de reprendre cette étude.

CHAPITRE I

NOTIONS CLINIQUES SUR LE ROLE FAVORISANT DU GLUCOSE DANS LE DEVELOPPEMENT DU STAPHYLOCOQUE

Depuis sa découverte dans les eaux communes par PASTEUR en I878, le staphylocoque est devenu le germe le plus couramment rencontré, et le plus étudié. Citer tous les noms qui s'attachent à son historique dépasse donc le cadre de ce travail.

SABOURAUD dit qu'il séjourne sur la peau " à la façon d'une poussière à la surface d'un meuble ou d'un livre". Plus précisément, REMLINGER le découvre 48 fois sur 50 examens de peau saine, tandis qu'il ne met en évidence que 8 fois le streptocoque et 5 fois le colibacille.

Si les accidents cutanés ne sont pas plus fréquents, c'est qu'il faut que se trouvent réunies des conditions de virulence, de localisation anatomique (favorisant sa pénétration dans l'organisme) et surtout de terrain.

De l'étude bactériologique et de la virulence du staphylocoque, nous ne dirons que peu de choses. A la suite de nombreux travaux (NODET et COURMONT, NETTER, WORMA), il est démontré que leur pouvoir chromogène ne permet de déterminer ni leur virulence ni leur toxicité. En effet, celui-ci dépend du milieu de culture, et il n'est pas rare de voir les trois variétés se succéder dans l'évolution d'une staphylococcie. Il est classique de citer à ce sujet l'observation d'une malade de M.LOEDERICH, atteinte de septicémie dont les hémocultures ont révélé successi-

vement un staphylocoque d'abord blanc, puis citrin, puis doré. D'autre part, THIEFFRY obtient les toxines les plus actives à partir d'une souche de staphylocoque blanc.

Plus récemment, en I953, BECKER trouve sur 65 études bactériologiques de pus d'acné :

- 7 staphylocoques hémolytiques blancs
- 25 staphylocoques non hémolytiques blancs
- 3 staphylocoques hémolytiques dorés
- 12 staphylocoques non hémolytiques dorés
- 8 associations microbiennes
- I0 cultures stériles

Il faut conclure que le staphylocoque blanc peut être pathogène. Il est responsable de 8 % environ des cas pathologiques staphylococciques. Pratiquement, on différencie le staphylocoque blanc pathogène du sapraphyte par le test de Chapmann ou fermentation du mannitol.

Enfin, nous citerons les travaux de NICOLAS et d'Otto BUJWID qui exaltent la virulence de cultures atténuées par vieillissement, en y ajoutant du glucose.

La notion élémentaire quant à la localisation anatomique du staphylocoque, est sa prédilection pour le follicule pilosébacé. SOCIN et GARRE démontrent en I885 que le staphylocoque virulent s'inocule par le tégument, même sain. S'étant frictionné les bras avec le pus d'une ostéomyélite, ils voient survenir des folliculites qui dégénèrent en anthrax avec adénite axillaire. NETTER le confirme involontairement sur lui-même, tandis que SABOURAUD vérifie histologiquement que le staphylocoque pénètre par l'ostium folliculaire, et remonte le long de la gaine du poil

Puis BOCKHART montre que le raclage de l'épiderme favorise la dissémination du germe au derme, aux glandes sudoripares et aux follicules pilo-sébacés. Cette notion de raclage ou de frottement, explique les localisations les plus fréquentes des staphylococcies cutanées : face, nuque, avant-bras et mains.

Mais tous les individus en contact avec le staphylocoque vont-ils faire une lésion cutanée ? Certes non. C'est là qu'intervient la notion capitale du terrain, qui est le plus ou moins favorable.

Cette notion de terrain n'a pas échappée aux médecins de tous temps. Mais c'est PROUST et MARCHAL qui les premiers, font la relation entre la glycosurie et la staphylococcie cutanée. Il est bien connu depuis lors que le diabète sucré est la principale cause prédisposante aux manifestations staphylococciques.

Otto BUJWID montre que l'inoculation de culture staphylococcique, insuffisante pour entrainer une suppuration, devient suffisante pour déterminer une infection grave, si elle est additionnée de glucose.

On s'est demandé alors si le diabète agissait par un affaiblissement de l'organisme se défendant mal contre l'infection, ainsi qu'on le constate dans l'alcoolisme, le surmenage physique ou intellectuel, la convalescence des maladies infectieuses etc..., ou si les tissus trop sucrés du diabétique exarcerbaient la virulence du staphylocoque, comme dans les cultures.

Dès lors, les relations glucose-staphylocoque sont très étudiées. En I928, lors du congrés de chirurgie, RAIGA, GOSSET et BOULIN montrent que, partant d'un taux normal, la glycémie

peut s'élever au cours d'une affection staphylococcique, ce que M. LABBE explique par un dysfonctionnement hépatique.

En I936, RAIGA publie une étude de la glycémie dans 528 cas de staphycococcies de gravités diverses, et il trouve :

- 270, soit 51,13 % de glycémies normales
- 236, soit 44,69 % de glycémies élevées
- 22, soit 4,I6 % de diabètes vrais

Dix ans après, en I946, M. THIERS étudie les glycémies après la guérison de furonculoses chroniques avec hyperglycémies , sans glycosuries et il constate deux éventualités :

1) - retour à la normale : l'hyperglycémie à la valeur de celle rencontrée dans les maladies infectieuses.

2) - persistance de l'hyperglycémie : il s'agit le plus souvent de malades à antécédents héréditaires diabétiques ou goutteux, avec de ce fait une anomalie latente du métabolisme des hydrates de carbone, et qui peuvent devenir plus tard des diabétiques vrais en l'absence de précautions diététiques.

Ce sont ces considérations qui ont conduit les médecins à traiter les staphylococcies des malades, même non diabétiques, par des régimes pauvres en hydrates de carbone, évidemment associés aux traitements externes et internes connus aux différentes périodes.

C'est ainsi que NICOLAS interdisait le pain, KALTZ et ses collaborateurs, le chocolat. Quant à SULZBERGER, pour obtenir un régime très peu toxique, il n'hésite pas à faire supprimer pain, céréales, chocolat, fromages, crustacés, poissons, noix, porc et oeuf !

Pour souligner l'importance du pain dans le régime des furonculeux, nous citerons cette observation, non publiée, de M. DUGOIS. Un homme, non diabétique et mis cependant à un régime de restriction glucidique sévère, présentait un nouveau furoncle chaque fois qu'il mangeait un morceau de pain, et ceci pendant de longs mois. Jusqu'au jour ou un nouvel essai n'amena rien. Rapidement le malade put revenir à une consommation de pain normale, sans rechute de sa furonculose. Comme s'il s'était débarassé de son infection staphylococcique latente qui se réveillait à chaque écart de régime.

Pour régulariser de façon plus certaine le métabolisme des hydrates de carbone, des auteurs n'ont pas hésité à faire bénéficier leurs malades de cures prolongées d'insuline, même après la guérison apparente de leur furonculose. C'est ainsi qu' URBACH proposait, en I945, chez des malades non diabétiques, une injection de dix unités d'insuline avant chaque repas, et cela pendant plusieurs mois. En I949, BAZEX publiait qu'il était indispensable de traiter les furonculeux chroniques par l'insuline et leur faisait cinq unités avant chaque repas, pendant quelques jours, puis dix unités avant chaque repas, pendant trois mois. Aucun accident d'hypoglycémie n'a été signalé par ces deux auteurs.

De même que les diabétologues - chaque fois que cela leur est possible - nous avons voulu supprimer à nos malades la servitude des injections tri-quotidiennes, par l'emploi des sulfamides hypoglycémiants, après avoir essayé de mettre en évidence un trouble du métabolisme des hydrates de carbone, dans les cas ou cette recherche était réalisable.

CHAPITRE II

LES PERTURBATIONS DU METABOLISME DES GLUCIDES EN DEHORS DU DIABETE - LES MOYENS DE LES DECELER.

Quand un malade se présente avec une staphylococcie cutanée récidivante ou rebelle à toute thérapeutique, il est évident que les premiers examens à pratiquer sont une glycosurie et une glycémie.

Mais nous n'envisagerons pas dans notre travail les staphylococcies des diabétiques.

Est-ce à dire que chez les autres, dont la glycosurie et la glycémie à jeun ont un taux normal, un trouble du métabolisme des glucides ne peut être en cause dans l'apparition de leur dermatose ? - Certes non.

A - LE CLOCHER HYPERGLYCEMIQUE POST-PRANDIAL

En effet, il est bien connu depuis longtemps, que la glycémie ne conserve pas une valeur constante au cours du nycté-mère. Elle s'élève en période digestive, surtout si le repas est riche en hydrates de carbone et en protéines.

Nous avons étudié chez quelques uns de nos malades, l'importance de cette hyperglycémie post-prandiale, au moyen de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. L'absorption de cinquante grammes de glucose est normalement suivie d'une hyperglycémie inférieure ou égale à I,60 g./l ., qui se manifezte dès la pre-mière heure. Le retour à une glycémie normale doit se produire en moins de trois heures et une hypoglycémie légère est souvent notée.

On sait que chez le diabétique, l'hyperglycémie se manifeste plus tardivement, dépasse souvent deux grammes par li-tre, et demande six à sept heures pour revenir à la valeur qu' elle avait au début de l'épreuve, sans passer par une phase d'hypoglycémie.

Chez plusieurs de nos malades, nous avons constaté une flèche d'hyperglycémie élevée, atteignant deux grammes, mais sans que l'on puisse parler d'état pré-diabétique. En effet, la glycémie normale au départ, atteint son maximum en une heure, et tombe à une valeur inférieure au taux normal en deux heures et demie ou trois heures. (Obs. N° 4 J)

Chez de tels malades, il est possible que chaque pic d'hyperglycémie post-prandiale stimule la virulence des staphy-locoques ayant pénétré dans l'ostium folliculaire, et que, du fait de la répétition régulière de ces hyperglycémies, l'organis-me ne puisse se débarrasser de ces germes.

Mais il existe également des malades chez lesquels on ne peut déceler aucun trouble ni de la glycémie, ni de l'hyperglycémie provoquée. (Obs. N° 1.[1])

Dès lors, une question se pose immanquablement à l'esprit. Puisque le rôle favorisant du glucose dans les staphylococcies est si évident, n'y-a-t-il pas, même chez les sujets à glycémie normale, une modification du taux habituel de sucre contenu dans le revêtement cutané seul, indépendamment du taux sanguin ?

C'est pourquoi nous avons recherché une méthode qui nous permette de déceler une augmentation du taux du glucose cutané.

1 - Nous regrettons de n'en citer qu'un exemple. Plusieurs autres observations, manquant de recul, ne peuvent être publiées ici.

*
* *

B - LA RECHERCHE DE LA GLYCODERMIE

C'est en recherchant une technique de dosage de la glycodermie, que nous avons été amenés à prendre connaissance des travaux américains, et d'URBACH en particulier. (Pour expliquer la double bibliographie d'URBACH, signalons qu'il était à Vienne avant I940, et que, pressé par les évènements, il a demandé asile à l'Université de Philadelphie où il put continuer ses travaux.)

Une des études les plus anciennes que nous ayons retrouvée est celle de TRIMBLE et CAREY, qui en I932, ont publié des glycodermies comparées, du diabétique et du sujet sain. La peau était prélevée en salle d'opération sur des malades qui étaient tous amputés d'un membre inférieur pour gangrène ou artériosclérose. Les dosages avaient lieu immédiatement, sur des échantillons de I0 cm de long sur 3 cm de large, par la méthode de FOLIN et WU.

Chez I4 malades diabétiques, la moyenne des glycodermies était de I44 mg. pour 100 g. de peau, avec une moyenne de glycémie à 2,38 g. Tandis que chez 7 malades non diabétiques, les chiffres étaient respectivement de 56 mg. $\pm$ 8 et de 1,126. Dans les deux cas, la glycodermie est sensiblement proportionnelle à la glycémie et sa valeur égale à 62 % $\pm$ 6, avec des variations individuelles minimes.

Nous avons donné ces chiffres parce que nous avons eu la surprise de constater que TRIMBLEet CAREY avaient obtenu dès I932, avec une méthode que les chimistes considèrent comme peu sensible, des résultats identiques à ceux d'URBACH, publiés en I945, et qui utilise une microméthode.

Il est intéressant de noter que le volume de l'échantillon de peau diminue au fur et à mesure que la technique chimique devient plus sensible. En I930, URBACH prélevait à la face externe de la cuisse IO cm sur 3 cm. de peau, après anesthésie du nerf femoro-cutané entre les deux épines iliaques. Puis, quelques années après il se contente de I50 à 250 mg. de peau. Le dosage est fait par méthode de Hagedorn Jensen. Mais deux chimistes, PILLSBURY et KULCHAR en I934 contrôlent cette méthode, qui à leur avis, donne des chiffres trop bas du fait de la présence de quantités considérables d'acides aminés. Dès lors il utilise la méthode de RAPPAPORT, qui permet de réduire à 30 mg. le poids du prélèvement de peau.

Nous allons décrire intégralement la méthode utilisée par URBACH.

Mode de prélèvement de l'échantillon de peau :

Deux échantillons sont prélevés à l'emporte-pièce rotatif, monté sur un moteur du type utilisé par les dentistes. Les emporte-pièces ont 5 mm. de diamètre. L'échantillon est coupé à la base avec des ciseaux. La plaie est rapidement nettoyée avec une solution antiseptique. Un pansement est fait avec une pommande antibiotique. Si l'opération est faite rapidement, la pièce excisée ne contient pas de sang. Il faut alors enlever soigneusement la graisse sous cutanée, ce qui est relativement facile, car la graisse jaunâtre, se différencie bien du derme, blanchâtre.

Pour l'uniformité, les échantillons sont prélevés au tiers supérieur de la face externe de la cuisse, car les différentes aires cutanées présentent des différences appréciables, du fait de leur teneur en eau, ce qui a une influence sur la glycodermie.

Les échantillons pèsent entre 30 et 40 mg. L'opération doit se faire sans anesthésie; elle est indolore si le moteur est suffisamment rapide. Nous disposons à cet usage d'un moteur tournant à 25.000 tours par minute.

Méthode de RAPPAPORT :

- Principe : Le ferricyanure de potassium à chaud est réduit par le glucose, et l'excès de ferricyanure est dosé par l'iode qu'il libère d'un iodure.

- Réactifs pour la défécation :

1) - Solution de sulfate de zinc à 0,45 %, préparée à partir d'une solution à 45 %.

2) - Solution de soude N/50

- Réactifs pour le dosage :

3) - Une solution de ferricyanure de potassium et de phosphate tampon, obtenue en dissolvant :

a/ 0,9 mg. de ferricyanure dans de l'eau distillée, puis en diluant à un litre.

b/ 210 mg. de phosphate diacide de potassium (PO4 H2 K) et 62,75 mg. d'orthophosphate de potassium (PO4 H K2) dans de l'eau puis en diluant à un litre.

Ces deux solutions sont à mélanger à parties égales avant usage.

4) - Une solution de sulfate de zinc et de Iodure de potassium obtenue en ajoutant à une solution de sulfate de zinc à 20 % préparée par dissolution de sulfate cristallisé dans de l'eau distillée, de l'iodure de potassium cristallisé, pour former une solution à 2,5 % de iodure. Ce réactif devra être préparé frais chaque jour.

5) - Une solution d'acide phosphorique à 20 % : diluer 20 cm3 de P04 H3 sirupeux dans 80 cm3 d'eau.

6) - Une solution d'hyposulfite de soude N/I00 : dans une éprouvette de un litre contenant I0 cm3 d'hyposulfite N/I0, ajouter I2 cm3 d'une solution normale de soude, puis de l'eau pour faire un litre.

7) - Une solution à 0,25 % d'amidon.

Mode opératoire :

A/ - Glycémies : Pour chaque dosage, utiliser trois tubes (65/I6 mm) de contrôle.

- Mettre dans chaque tube, I cm3 de soude (réactif 2). Y ajouter 0,02 cm3 de sang avec une micro-pipette. Nettoyer soigneusement l'extérieur de la pipette et en souffler le contenu dans le tube. Nettoyer la pipette en aspirant et soufflant trois fois.

- Ajouter I cm3 de sulfate de zinc (réactif 1) et mettre les tubes au bain marie bouillant pendant trois minutes.

- Laisser refroidir à la température ambiante et filtrer à travers de petits entonnoirs contenant un petit rouleau de coton lavé à l'eau chaude, dans des tubes de Hagedorn.

- Laver les tubes trois fois avec I cm3 d'eau chaude et verser l'eau de lavage sur le filtre. Laisser le liquide couler entièrement puis presser le coton avec une fine tige de verre.

- A la pipette mettre dans chaque tube deux cm3 de la solution 3 de ferricyanure phosphaté.

- Mettre les tubes au bain-marie bouillant pendant 20 minutes pour réduction. Après refroidissement ajouter I cm3 de la solution iodurée de SO4 Zn (solution 4) et I cm3 de PO4 H3 - (solution 5).

- Titrer avec le réactif 6 placé dans une micro-burette après avoir ajouté quelques gouttes de la solution 7 d'amidon, jusqu'à disparition de la couleur.

Calcul : La quantité de thiosulfate multipliée par I74 donne le taux de sucre en milligrammes pour cent grammes.

B/ - Glycodermie : Le poids d'un tube contenant I cm3 de la solution de SO4 Zn ayant été déterminé, l'échantillon est mis dans le tube qui est repesé. Le sulfate de zinc doit en effet être mis avant la soude car la peau surnage dans la soude, ce qui entraîne l'impossibilité de dissoudre le sucre. Le reste de la technique est identique.

DISCUSSION :

A priori, cette méthode parait critiquable. Nous avons d'ailleurs constaté que la peau n'est pas désagrégée avec la technique que préconise URBACH, et les déterminations de la glycodermie exécutées en suivant strictement les indications de l'auteur, nous ont donné des chiffres très bas.

Nous avons alors essayé de résoudre cette difficulté en effectuant un broyage au broyeur de BRAUN, à billes de verre, muni d'un dispositif de refroidissement à gaz carbonique liquide. On sait que cet appareil peut réaliser des dislocations et des pulvérisations cellulaires quasi complètes. Après trois à cinq minutes de broyage, l'échantillon de peau est transformé en

une émultion blanchâtre, et il ne reste qu'une mince pellicule d'épiderme kératinisé.

Cependant, même avec ce procédé, qui permet certainement la solubilisation du glucose, l'application de la technique d'URBACH ne donne pas les chiffres indiqués par l'auteur.

Nous avons ensuite essayé d'adapter à ce cas particulier, la technique de KING et GARTNER. Son principe est le suivant : la glucose réduit la liqueur de Fehling préparée extemporanément. L'oxydule de cuivre formé réduit alors le réactif arséno-molybdique en donnant un complexe arséno-molybdique, bleu, stable et colorimétrable.

Ceci nous a conduit à un échec, que la défécation préalable soit faite suivant le procédé de KING et GARTNER avec tungstate et acide sulfurique ou en milieu sodique avec le sulfate de zinc.

Des tentatives nouvelles seront faites avec une méthode enzymatique, mais d'ores et déjà, nous devons constater d'une part que si de nombreux auteurs donnent des valeurs du taux du glucose cutané (DEGOS, POLONOVSKI, LUTZ, etc...) aucun ne publie la méthode par laquelle ces chiffres ont été obtenus, et que d'autre part, les auteurs (COHEN et COHEN, DEPAOLI et MARTINA) qui actuellement traitent les acnés par les sulfamides hypoglycémiants se réfèrent à l'hypothèse d'URBACH du diabète cutané, sans que celle-ci ait été vérifiée, ainsi que ROTHMANN s'en étonne dans son traité de physiologie et de biochimie de la peau.

Aussi nous apparaît-il dès maintenant que le problème doit être repris fondamentalement par une étude plus poussée et plus précise du taux du glucose dans la peau et de son métabolisme. - C'est ce qui fera l'objet de nos travaux ultérieurs.

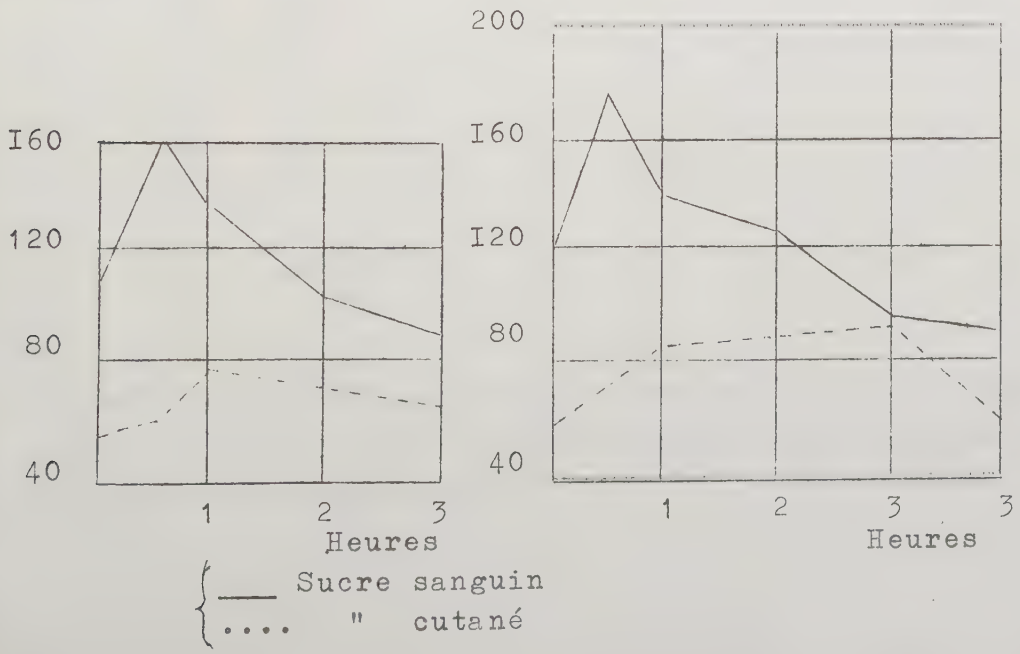
C/ - NOTIONS SUR LE METABOLISME CUTANE DES HYDRATES DE CARBONE ET SUR LE "DIABETE CUTANE".

Grace à la technique de Rappaport précédemment décrite, URBACH comme par étudier la glycodermie de l'animal, puis de l'homme sain. Chez l'homme, il trouve des résultats différents à Vienne et à Philadelphie, qu'il attribue au fait que les Autrichiens ont une alimentation plus riche en glucides que les Américains.

En effet :

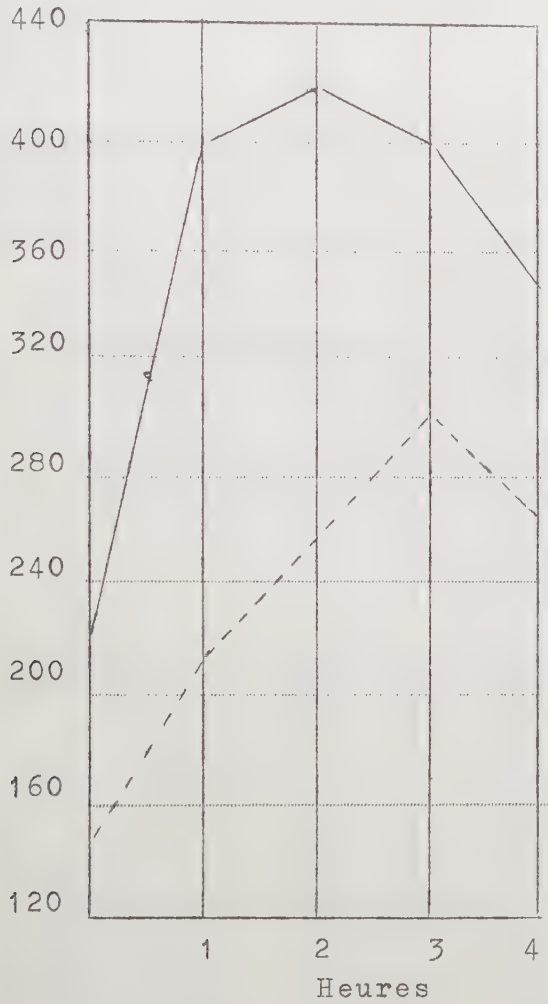
- A Vienne : glycémie I,03 g./l. Glycodermie: 61mg pr.I00 g.
- A Philadelphie: " 0,94 g./l. " 58mg pr.I00 g.

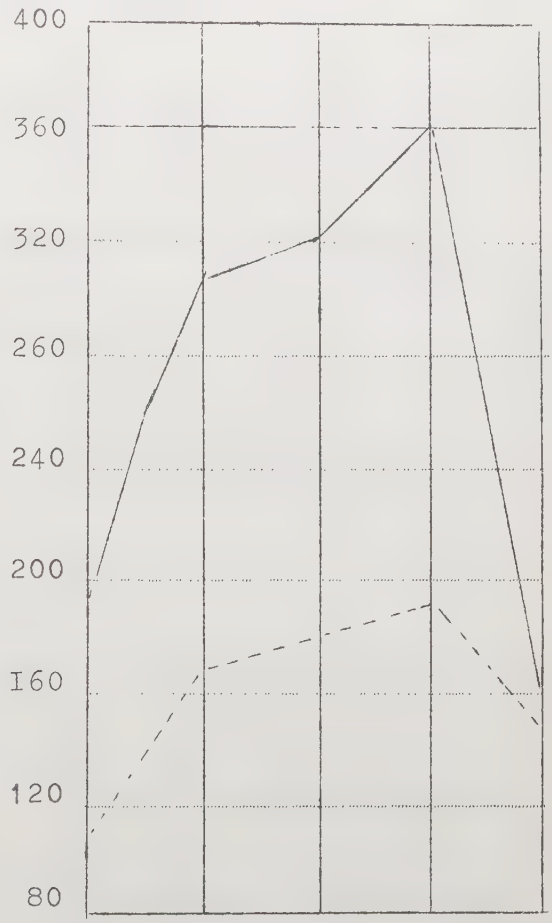
Néanmoins, il considère comme taux normal, de 58 à 65mg de glucose libre pour I00 grammes de peau. Le rapport sucre cutané, sur sucre sanguin est normalement de 61 %. Puis URBACH complète cette étude en dressant, chez l'animal et chez l'homme , des courbes simultanées d'hyperglycémie et d'hyperglycodermies provoquées. - Voici, ci-dessous, les deux types de courbes normales obtenues chez l'homme sain après absorption de I00 gr. de glucose :



On constate que la glycodermie s'élève après la glycémie, et qu'elle reste en plateau plus longtemps avant de revenir à un taux normal.

Nous voyons maintenant, sur les courbes ci-dessous, les modifications entrainées par un diabète sucré.





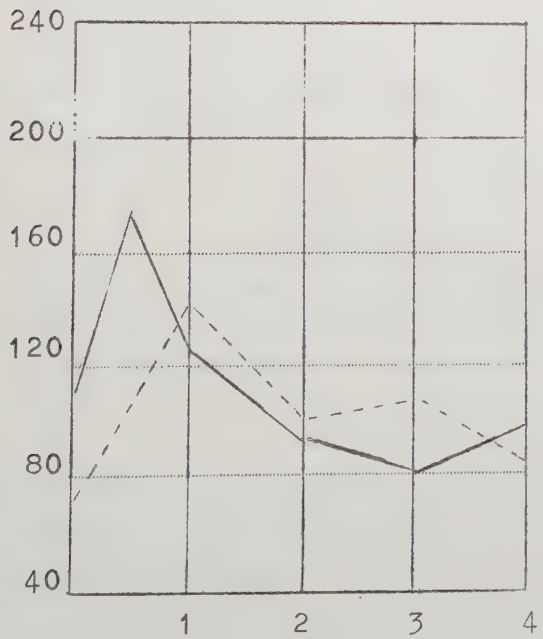
On note que les deux courbes d'hyperglycémie et d'hyperglycodermie provoquées ont le même aspect: lenteur de la réponse, valeurs plus élevées etc...

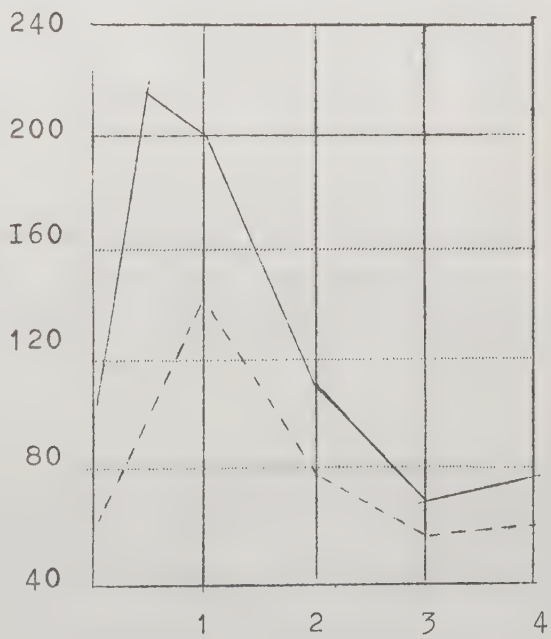
Il est intéressant de noter qu'à la quatrième heure, le rapport glycodermie sur glycémie est très élevé (supérieur à 80%). Ceci est dû au fait que la glycémie commence à descendre avant la glycodermie.

Avec les cas où l'on note une glycémie normale et une glycodermie élevée, nous entrons dans le cadre de ce qu'URBACH appelle la GLYCOHYSTECHIE ou DIABETE CUTANE.

La glycodermie doit être supérieure à 68 mg. pour I00g. de peau et le rapport glycodermie sur glycémie supérieur à 70%.

Les épreuves d'hyperglycémie et hyperglycodermie provoquées montrent une courbe de la glycémie, normale, tandis que la glycodermie évolue de la même manière que chez le diabétique. La figure, ci-dessous à gauche, en montre un exemple. A droite, on peut voir l'action du régime et de l'insuline sur le diabète cutané : il s'agit de la même maladie, après trois semaines de traitement.





N'ayant pas encore réussi à faire des glycodermies chez nos malades,et pour en montrer l'utilité, nous aimerions citer quelques-unes des nombreuses observations d'URBACH :

1) - Une femme de 52 ans souffre d'un eczéma trainant. Une hyperglycémie provoquée est normale. Mais l'hyperglycodermie est trop élevée : 68 - I28 - 90 -80. Elle guérit rapidement par régime et insuline, sans aucun traitement externe.

2) - Un homme de 49 ans souffre de furonculose depuis 5 ans. L'hyperglycémie provoquée est normale : 0,97 - I,64 - I,64 - I,39 - 0,97. URBACH n'ose pas lui faire de glycodermie tant son état est grave. Il guérit sans thérapeutique locale, grace au régime et à l'insuline. (30 unités par jour). A titre d'expérience, reprise du régime normal. Rechute de furoncle en 3 jours. Régime et insuline (30 UI) amènent la guérison. La reprise du régime normal entraîne une rechute en 4 jours. Le régime seul, sans insuline, aboutit à la stabilisation.

3) - Un homme de 58 ans souffre de furonculose depuis 8 ans. Le régime et l'insuline sont suivis de guérison. Après I8 ans de régime, l'hyperglycémie provoquée est : I - I,58 - I,34 - 0,98 - I,03. et la glycodermie à 68 mg. Un régime normal est immédiatement suivi de rechute avec glycémie I,04 et glycodermie 84.

4) - Un homme de 74 ans souffre de balanite de type diabétique, mais une hyperglycémie provoquée est normale. Sa glycodermie est à 80. Il est rapidement guéri par le régime et de l'insuline.

De même qu'il existe des diabètes latents caractérisés par une glycémie normale et une hyperglycémie provoquée de type diabétique, de même, on rencontre des malades qui ont une glycodermie

normale et hyperglycodermie provoquée pathologique. La guérison du trouble cutané nécessite un traitement antidiabétique.

Etudiant les glycodermies des sujets diabétiques, URBACH a trouvé deux possibilités :

- soit une glycodermie élevée, avec comme conséquence de nombreuses lésions dermatologiques,

- soit une glycodermie normale, le diabète échappant alors aux affections cutanées.

Dès lors on s'aperçoit que le taux du sucre cutané joue un rôle plus imporant dans l'étiologie des affections cutanées , que celui du sang.

Et l'on peut classer les malades atteints de lésions cutanées en six groupes :

1 - ceux chez lesquels on ne peut déceler aucun trouble, ni de la glycémie, ni de la glycodermie.

2 - les diabétiques.

3 - ceux atteints de diabète latent, décelé par l'hyperglycémie provoquée.

4 - ceux atteints de diabète cutané.

5 - ceux qui inversement, ont unehyperglycémie provoquée élevée, mais non diabétique, et une glycodermie basse.

6 - enfin, le groupe déjà signalé par M. THIERS, des malades chez lesquels l'hyperglycémie et l'hyperglycodermie sont la conséquence de l'infection cutanée, les deux chiffres redevenant normaux après la guérison par une thérapeutique externe.

Une grande circonspection doit donc être de règle dans l'interprétation des résultats et les conclusions à en tirer

quant à la pathogénie des troubles cutanés. Car ce n'est que lorsque un traitement antidiabétique comprenant régime et insuline, est suivi d'un résultat clinique, que la perturbation du du métabolisme des hydrates de carbone peut être considérée comme la cause des lésions cutanées. Sinon cette perturbation doit être interprétée comme la conséquence des troubles cutanés.

*
* *

D/ - ESSAI D'INTERPRETATION DE CE DIABETE CUTANE :

L'interprétation de ces faits nécessite une étude du métabolisme des glucides.

A) - Au niveau du foie :

I) - La glycogénèse : la glucose, sous l'influence de l'hexokinase, est transformée en ester de Robinson (glucose 6 phosphate) selon la réaction irréversible :

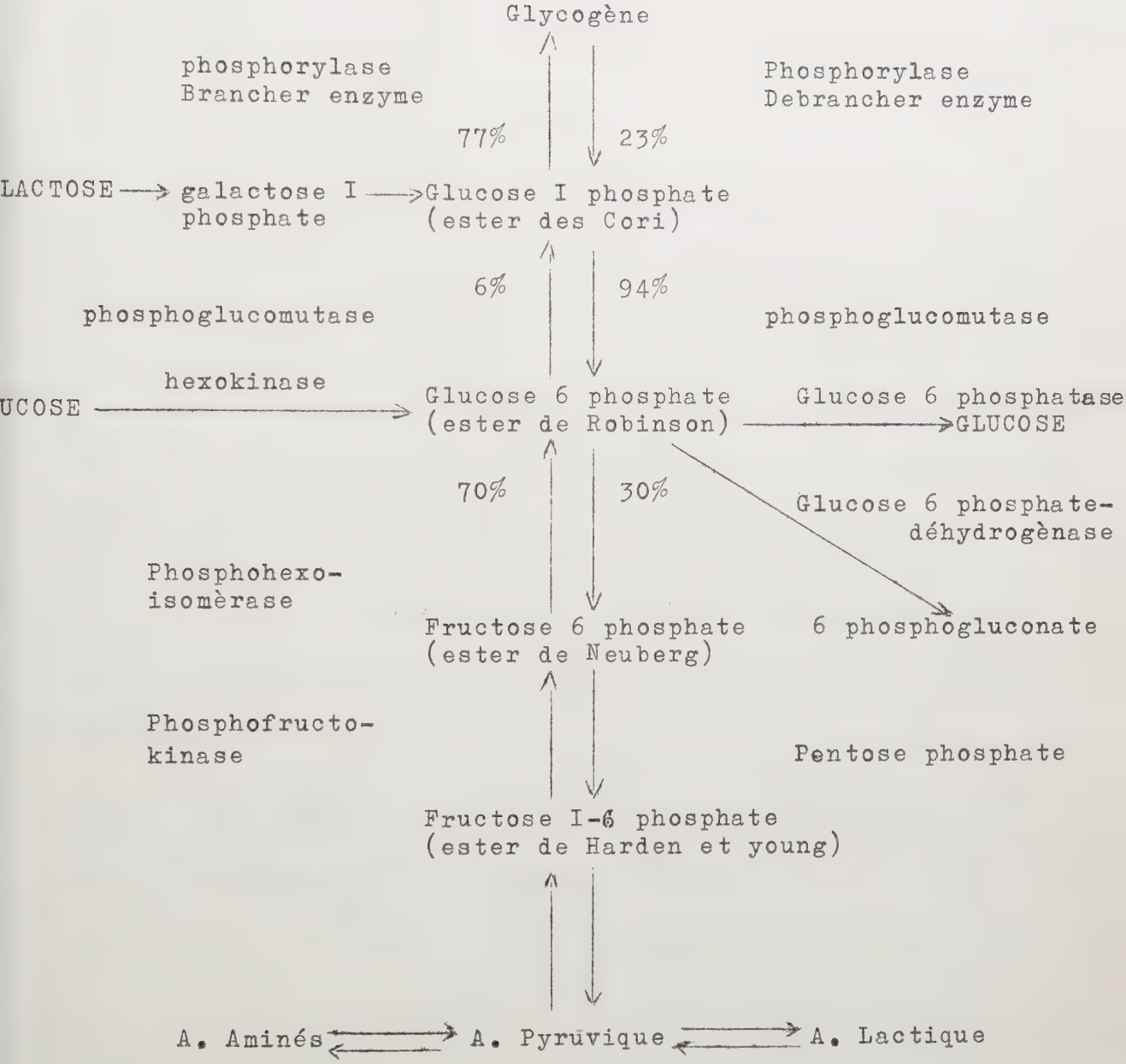
- Glucose + A.T.P. $\xrightarrow{\text{Hexokinose}}$ glucose 6 phosphate + A.D.P. + Q. cal.

Grace à la glucopyranose I-6 phosphomutase (phosphoglucomutase) l'ester de Robinson donne le glucose I phosphate ou ester des Cori. Cette réaction catalysée par les ions Mg est réversible.

Puis l'ester des Cori, perdant sa molécule de phosphate se polymérise en glycogène sous l'action de deux enzymes :

a) - la phosphorylase, d'action réversible, forme les liaisons linéaires en I-4.

b) - l'amylo I,4 - I,6 transglucosidase ou " brancher enzyme " est responsable des chaines latérales, par une liaison I-6, irréversible, sur une chaine linéaire comprenant au moins huit glucoses.



Synthèse et dégradation du glycogène dans le foie

- d'après G.T. Cori -

II) - Glycogénolyse : L'amylo I,6 - glucosidase ou "debrancher enzyme" rompt la liaison I - 6 d'une chaine latérale en libérant directement, par hydrolyse, une molécule de glucose.

La phosphorylase attaque les chaines linéaires en libérant l'ester des Cori. Celui-ci est transformé par la phosphoglucomutase en ester de Robinson.

Le glucose 6 phosphate a trois voies de métabolisme.

a)- il peut donner du glucose grace à l'action de la glucose 6 phosphatase.

b)-sous l'action de la glucose 6 phosphate déhydrogénase, il donne le 6 phosphogluconate qui rejoint le métabolisme des pentoses.

c)-enfin, il donne de l'acide pyruvique selon la réaction que l'on peut suivre sur le graphique ci-joint.

.....

B) - Dans le muscle : la glycogénèse a lieu

La glycogénolyse se produit pour libérer la quantité d'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Elle aboutit à l'acide pyruvique, selon le même processus que dans le foie.

La glucose 6 phosphatase n'existant pas dans le muscle le glucose 6 phosphate ne peut donner de glucose.

C) - Dans la peau :

Le problème devient très délicat au niveau de la peau. En effet, il est certain que la peau joue un rôle important dans le métabolisme des hydrates de carbone, mais il est très difficile d'y mettre en évidence les stades intermédiaires et les enzymes responsables de ces réactions.

En I927 FAHRIG, puis en I931 WOHLGEMUTH montrent que la peau transforme le glucose en A. lactique in vitro. PILISBURY constate en I931 que le taux d'acide lactique est plus élevé chez l'animal bien nourri et que ce taux s'élève après injection de dextrose.

Dès I937, URBACH pense que la peau est capable de synthétiser le glycogène à partir du glucose car le sucre "fixé" dans la peau est 15 fois plus élevé que dans le sang. Ce fait

rapproché de la découverte d'enzymes cutanés, et de la constatation que la peau pèse 3 fois plus que le foie et qu'elle représente I6 % du poids du corps, lui fait conclure qu'il ne s'agit pas d'un processus de stockage ou de diffusion, mais de la preuve d'un intense métabolisme.

CORNBLEET en I940 montre que des injections d'insuline font monter le taux du glycogène cutané et diminuer celui du sucre.

Il faut attendre I949 pour que WOHNLICH démontre que la peau synthétise le glycogène à partir de l'acide lactique, et I956 pour qu'il isole l'hexokinase.

Depuis, les recherches se sont multipliées, utilisant toutes les techniques modernes et en particulier les corps marqués, dont l'analyse bénéficie des microméthodes, des dosages enzymatiques, des chromatographies, etc...

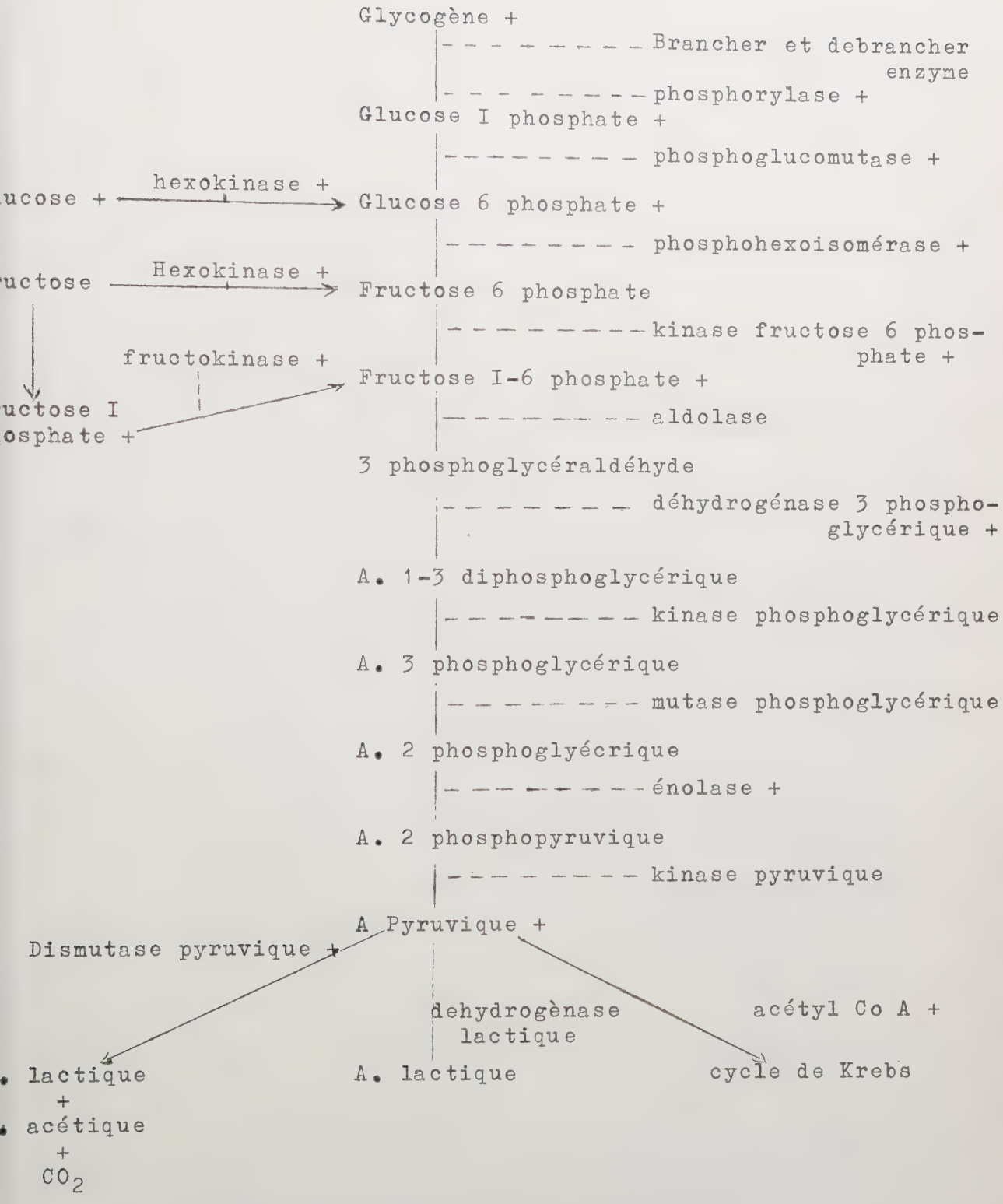
Actuellement, il est certain que la synthèse du glycogène à partir du glucose est possible dans la peau.

La glycogénolyse y est également admise, en donnant de l'acide pyruvique. On verra sur le graphique ci-joint, les stades intermédiaires. Les corps ayant été isolés de la peau sont marqués d'une croix (+).

Tant que la glucose 6 phosphatase n'aura pas été isolée, on ne pourra admettre la libération du glucose à partir du glycogène cutané. Mais alors, comment expliquer l'augmentation de la glycodermie post mortem, associée à une chute du taux du glycogène ? (PALMER, URBACH et SICHER).

In vivo, avec des glucoses marqués en 1 ou 6 au carbone 14, FREINKEL montre que moins de 2 % de l'acide pyruvique entre dans le cycle de Krebs, tandis que 70 % donne de l'acide lactique, selon le processus d'EMBDEN-MAYERHOF. Cet auteur a effectué des glycodermies sur la peau de l'abdomen. Il utilise une méthode enzymatique, mais malheureusement ne nous donne pas les résultats qu'il a obtenus.

.....



GLYCOGENESE et GLYCOGENOLYSE CUTANEE

- les + indiquent les corps isolés de la peau -

Ce tableau a été emprunté à l'article de M. THIERS de l'encyclopédie médicochirurgicale.

Avant de quitter le chapitre du métabolisme des glucides, disons que sa régulation dépend de nombreux facteurs hormonaux, dont le plus important est l'insuline, isolée du pancréas en I922 par BANTIG, BEST et COLLIP.

Elle a une triple action :

- elle diminue l'apport endogène de glucose en freinant la néoglycogénèse.
- elle augmente le stockage du glycogène,
- elle favorise la conversion des glucides en lipides.

Son mécanisme d'action est encore mal élucidé. Néanmoins, on pense :

- qu'elle facilite la phosphorilation du glucose en libérant l'hexokinase qui est bloquée par les hormones hypophysaires et surrénales.

- qu'elle augmente la pénétration du glucose à l'intérieur des cellules.

- qu'elle inhiberait la glucose-6-phospatase.

L'étude de son mode d'action est poursuivie avec l'aide des corps marqués.

....

Dès lors, comment expliquer la valeur anormale de la glycodermie lorsque le métabolisme général des glucides est normal ?

Pour COHEN et COHEN, il s'agit d'une insuffisance de glycogénèse qui peut s'expliquer par une insuffisance quantitative d'insuline au niveau de la peau. C'est ce qui expliquerait l'action des injections d'insuline.

Une insuffisance de glycolyse s'explique de la même manière puisque la glycolyse a pour premier stade le glucose 6 phosphate, donc nécessite une hexokinase active.

L'hypothèse d'un excès de libération de glucose (à partir du glycogène) ne pourrait se concevoir qu'après la mise en évidence de la glucose 6 phosphatase, et là encore le trouble s'expliquerait par une insuffisance d'insuline puisqu'elle inhiberait cette diastase.

Problème nosologique du diabète cutané :

Représente-t-il un stade préliminaire du diabète ? URBACH répond "Non, du fait que la glycémie reste normale et qu'on n'a jamais vu un diabète cutané évoluer vers un diabète vrai. Le terme de diabète cutané est justifié car :

- la glycodermie est élevée, souvent supérieure à 0,80.
- la courbe d'hyperglycodermie provoquée a le même aspect que la courbe d'hyperglycémie provoquée du diabétique.
- le régime et l'insuline entraînent le retour à la normale.
- Enfin, le sucre cutané est sous la dépendance du pancréas : la glycodermie du chien dépancréaté atteint des valeurs jamais atteintes par la glycémie.

D'où il existe un trouble local du métabolisme des Hydrates de carbone, trouble qui peut être rapporté à un trouble local, cutané, de l'action de l'insuline".

E - LES PAPIERS TESTS : -Tes Tape - Eli Lily Cie - Indianapolis-USA
-Climistix- Ames Company - Londres

A défaut de glycodermies, nous avons essayé d'utiliser les papiers tests dans la détermination qualitative d'un taux anormal du glucose cutané. Il s'agit de papier imprégné de glucose oxydase, de peroxydase et d'un indicateur coloré, habituellement utilisé par les diabétiques pour rechercher le glucose dans les urines. Le principe de la réaction est le même que celui du dosage enzymatique du glucose sanguin et souffre des mêmes causes d'erreurs.

Deux auteurs américains, MILLER et RIDOLFO, ont constaté que ces papiers tests virent lorsque certains malades, diabétiques ou non, les tiennent entre le pouce et l'index pendant une minute, une demi-heure environ après un lavage soigneux des mains.

Ils constatent que :

- chez 86 diabétiques, il n'y a aucune relation entre la glycémie et la positivité du test;

- chez 64 personnes non diabétiques, ayant une glycémie normale, 53 ont un test négatif et onze, un test positif.

Mais notre expérimentation est moins heureuse que celle de MILLER et RIDOLFO, puisque le test est resté négatif chez une cinquantaine de sujets non diabétiques, atteints ou non de lésions cutanées. Cependant, parmi nos malades acnéiques, nous l'avons trouvé deux fois positif. En particulier, dans l'observation N° I7, où le test est positif avant le traitement hypo-

glycémiant et négatif après le traitement.

Chez une vingtaine de diabétiques, nous ne l'avons trouvé qu'une fois très positif, chez une femme ne présentant aucune lésion cutanée, ayant une glycémie à 2,50 g/l. malgré 40 unités d'insuline.

Nous l'avons également trouvé très positif chez un malade présentant une dyslipoïdose, avec une glycémie à 2,65 g/l.

En conclusion, ce test ne nous paraît pas assez sensible pour mettre en évidence, de façon certaine, une modification du taux du glucose cutané.

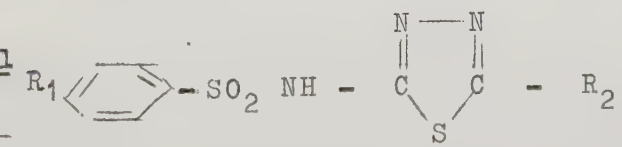
CHAPITRE III

LES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS ET LEUR MODE D'ACTION

L'introduction des sulfamides hypoglycémiants en thérapeutique est récente. En effet, c'est l'Ecole de Montpellier qui découvrit accidentellement cette importante classe de médicaments en I942. Le Professeur JANBON, Chef du service des maladies contagieuses, à la demande d'un laboratoire, faisait l'expertise clinique d'un nouveau sulfamide, qui devait avoir une action élective sur le bacille d'Eberth et les Salmonellae. A des doses quotidiennes de six à sept grammes de 2254 R.P., il fut observé des accidents d'hypoglycémie, dès le deuxième ou le troisième jour de traitement. Ces accidents graves et non immédiatement rattachés à leur cause, entrainèrent le décès de deux malades. Puis, bien combattus par un régime riche en hydrates de carbone et des injections intraveineuses de sérum glucosé hypertonique, ils furent considérés par J. SCHAAP dans sa thèse, comme des incidents du traitement, facilement évitables par une bonne surveillance. Dès lors, A. LOUBATIERES Professeur de physiologie, s'attachait au problème pathogénique de cette hypoglycémie. L'impulsion était donnée, et l'on connait l'importance des travaux consacrés dans le monde entier à ce type de sulfamides.

Les sulfamides hypoglycémiants actuellement utilisés dérivent tous de deux noyaux chimiques :

1) <u>Le thiodazol</u>



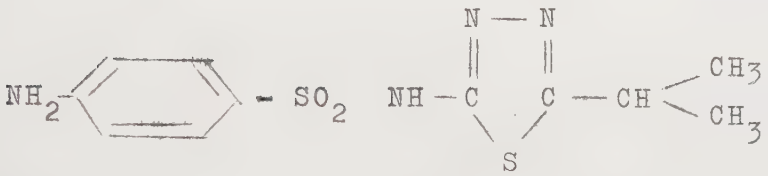
2) <u>La sulfonylurée</u>: $R_1 - SO_2 NH - CO NH - R_2$

I - Au groupe du thiodazol appartiennent :

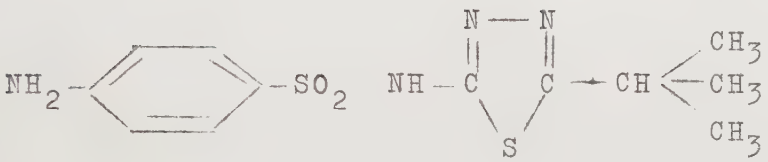
A) - le 2254 R.P., encore appelé V.K. 57, Glyprothiazol ou I.P.T.D.

B) - le 2259 R.P., ou Glipazol, ou Glybuthiazol

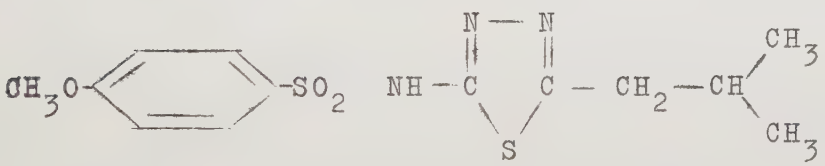
C) - le 8002 C.B., ou F.W.H. 114, ou W.Y. 2340, le STABINOL



2254 R.P.



2259 R.P.



8002 C.B.

II - Dans le groupe des Sulfonylurées se trouvent des corps utilisés mondialement, et pour lesquels nous pensons utile de donner les différents noms.

A) Le D. 860 : En France : Dolipol et Toglybutamide
En Allemagne : Rastinon et Ertosin
Aux U.S.A. : Orinase et Tolbutamide
En outre, on trouve encore dans la littérature : Arcosal, Diabuton, ipoglucone, Neobellin, Toluina, toluvan, tolymid.

B) Le B.Z. 55 : En France : Glucidoral et carglybutamide
En Allemagne : Nadisan et Invenol
Aux U.S.A. : Oraldiabetic et Carbutamide
En outre, : Alentin, Antisukrin, Bucrol Diabétin, Glucofren, Hypoglycamid, midosal.

C) Le P.607 : Chlorpropamide et Diabinèse

D) Le I600 S : D.970, Metahexamide, Isodiane, Glyhexylamide, Euglysin.

E) Le K.386 : Diaboral

A.

B.

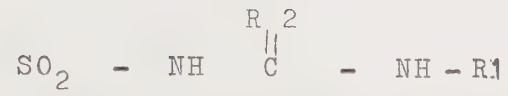
C.

D.

E.

Les Sulfamides hypoglycémiants à action retard

Une nouvelle classe de sulfamides hypoglycémiants est à l'étude : en écrivant le radical hypoglycémiant sous sa forme générale :



$$R - SO_2 - NH - \overset{\overset{R_2}{\|}}{C} - NH - R_1$$

et en étudiant systématiquement les substitutions possibles de R, R1, R2, R étant généralement le benzène, R1 très variable et R2, soit O, soit S, soit NH, G. CARRARA et G. BERNINI, cherchent à mettre au point des sulfamides hypoglycémiants à action retard, une prise quotidienne entrainant une glycémie constante au cours du nycthénère, malgré l'influence des repas. L'un de ces corps a déjà été utilisé avec succès dans le service de M. TRAEGER. Il s'agit du Phenbutamide (N. benzène sulfonyl N' butylurée) ou AL I32 le Diaperos.

$$-SO_2 - NH - CO - NH - C_4H_9$$

Sans vouloir entrer dans les détails pharmacologiques, on peut constater la similitude de formule entre D. 860 - BZ 55 et AL 132.

Le NH_2 en para du BZ 55 facilite l'élimination,

le CH_3 en para du D. 860 facilite l'oxydation,

La non substitution du carbone en para de l'AL I32 est responsable de l'action retard de ce produit.

Dans cette longue liste de sulfamide, lequel allions-nous choisir, et pourquoi ?

Comme il est de coutume, en France, de choisir entre Dolipol et Glucidoral, nous avons prescrit d'abord le Dolipol parcequ'il ne contient pas de groupement aminé en para, ce groupement étant responsable de nombreuses intolérances cutanées. D'ailleurs M. DUGOIS l'avait déjà utilisé en I956 chez plusieurs malades atteints de dermatoses staphylococciques. Chez l'un d'eux, un furonculeux chronique depuis IO ans, qui se refusait à suivre tout régime, un incident thérapeutique fut noté et publié. Ce malade guéri de sa furonculose, a fait un érythème polymorphe papulo-oedemateux avec de larges cocardes sur les extrémités, notamment aux mains et aux pieds où les éléments atteignaient une taille géante. La suppression du Dolipol a amené la guérison. Cette observation a été rapportée à la Société Française de Dermatologie le 7.3.I957 (P. DUGOIS, L. COLOMB et Mme G. FAYOLLE). Cet accident est du reste, resté isolé.

En juillet I960, le Laboratoire Byla nous a fourni à titre expérimental, un nouveau sulfamide hypoglycémiant : le 8002 C.B. ou Stabinol. Ce produit avait été essayé comparativement au Dolipol chez 202 diabétiques par douze observateurs américains différents qui concluent que le Stabinol ne peut être retenu comme sulfamide hypoglycémiant dans le traitement du diabète, car son action est légèrement inférieure à celle du Dolipol, et cinq fois plus faible que celle du chlorpropamide.

D'ailleurs, à ce sujet, tous les auteurs ne sont pas d'accord, puisque HEALY et ARNEAUD publient dans le British Medical, journal du 24.9.I960 qu'ils ont obtenu en traitant des diabétiques avec le Stabinol, 24 bons résultats et 6 échecs.

Mais entre temps, en I959, R. JASMIN et W. JOHNSON étudient l'inhibition de la glucose 6 phosphatase par I7 dérivés du thiodazol, comparativement au tolbutamide et aux guanidines.

Ils constatent d'une part qu'il n'y a pas de corrélation constante entre l'action hypoglycémiante et l'inhibition de la glucose 6 phosphatase, et d'autre part, que parmi les sulfamidothiodazoles doués d'activité hypoglycémiante, c'est le Stabinol qui a le plus grand pouvoird'inhibition de la glucose 6 phosphatase.

Les américains pensent alors que ce corps peut jouer un rôle important dans le métabolisme des glucides, et en particulier abaisser le taux du glucose cutané sans affecter notablement le taux de la glycémie chez les sujets non diabétiques.

Ce produit devait donc avoir une action interressante sur les staphylococcies cutanées. Nous avons eu connaissance d'une nouvelle expérimentation des mêmes auteurs et de la Horner Company : 80 malades ont été traités par 2 ou 3 grammes par jour de Stabinol pendant trois mois. Les deux tiers ont présenté une amélioration ou une guérison de leur dermatose staphylococcique. Aucune intolérance ni aucun effet toxique n'ont été signalés. En particulier, il n'a pas été noté de modifications hématologiques.

En conclusion, les premiers essais étaient encourageants et il pouvait être intéressant de les poursuivre en utilisant des doses de l'ordre de I g. à I,50 gr. par jour.

C'est ce que nous avons fait, en commençant généralement le traitemat par 4 comprimés dosés à 0,25 g. en conseillant un comprimé le matin, deux à midi et un le soir. Dans les cas où ce traitement était insuffisant, nous avons conseillé deux comprimés avant chacun des trois repas.

Faute d'échantillons de 8002 C.B., nous avons dû a plusieurs reprises poursuivre avec un sulfamide commercialisé, pour ne pas

interrompre un traitement hypoglycémiant. Pour les raisons citées plus haut, nous avons ordonné le Dolipol, à la dose de 1 à 2 comprimés à 0,50 g. par jour, selon le poids, la glycémie et la gravité des lésions du malade.

Nous avons également remplacé le Stabinol par le Dolipol chaque fois que le résultat paraissait nul ou insuffisant.

*
* *

Mode d'action des sulfamides hypoglycémiants

Il n'entre pas dans nos intentions d'étudier ici les innombrables hypothèses qui se sont succédées pour expliquer l'action hypoglycémiante et antidiabétique des sulfamides hypoglycémiants.

Il est acquis que ces sulfamides agissent par une sécrétion d'insuline dûe à la stimulation et à l'hyperplasie des cellules béta des ilots de Langerhans du pancréas.

L'inhibition de la glucose - 6 - phosphatase est également certaine in vitro, mais il semble que le taux sanguin de sulfamide est insuffisant pour que cette action se manifeste en clinique.

La potentialisation de l'insuline est incertaine pour LOUBATIERES qui pense qu'il s'agit de la libération de l'insuline précédemment fixée sur des protéines ou des lipoprotéines, et non d'une inhibition de l'insulinase comme le soutenait MIRSKY.

La destruction des cellules alpha n'a pu être prouvée que pour l'I.P.D.T.

Le mécanisme d'action est le même quelque soit le sulfamide utilisé.

Dès lors, comment expliquer l'amélioration des staphylococcies cutanées par les sulfamides hypoglycémiants ?

Pour les COHEN, et plus récemment pour DEPAOLI et MARTINA, il s'agit d'une amélioration du diabète cutané tel qu'URBACH l'a décrit.

Quel est le mécanisme intime de l'action de ces sulfamides sur la glycodermie ?

L'inhibition de la glucose-6-phosphatase ne pourra évidemment être invoquée, que lorsqu'elle aura été isolée de la peau.

En fonction de l'état de nos connaissances actuelles, on ne peut donc qu'invoquer la normalisation du métabolisme cutané des glucides, par une insuline endogène.

Mais à la lumière de travaux récents, américains pour la plupart, il semble que l'on soit amené à discuter une nouvelle hypothèse.

En effet, GATES et HYMAN en mars 1960, décrivent la diminution de la rigidité et du tremblement de la maladie de Parkinson, sous l'influence d'un traitement comprenant la prise de un à deux comprimés de tolglybutamide par jour, et ils précisent que les effets observés ne sont pas en relation avec l'hypoglycémie.

Puis SAWYER, en octobre 1960, améliore des malades atteints de sclérose en plaque par la tolglybutamide.

Pour ces auteurs, l'action peut difficilement être rapportée à la libération d'insuline endogène, car il n'avait jamais été signalé d'amélioration de ces deux maladies par des injections d'insuline.

Il faudrait donc invoquer une action de ces sulfamides sur des enzymes intracellulaires. Et si telle est bien l'explication valable pour les cellules nerveuses, ne peut-on imaginer un

mécanisme analogue pour les cellules cutanées ? Leur commune origine ectodermique permet en tout cas cette hypothèse.

En conclusion, le mode d'action des sulfamides hypoglycémiants est encore à préciser, tout au moins lorsqu'ils sont utilisés en dehors du diabète sucré.

CHAPITRE IV

O B S E R V A T I O N S

Avant d'exposer les différentes observations, nous tenons à remercier Messieurs DUGOIS et L. COLOMB, qui ont bien voulu nous communiquer les résultats obtenus en clientèle privée avec les sulfamides hypoglycémiants.

D'autre part, nous voulons insister sur les difficultés que nous avons rencontrées pour obtenir des malades qu'ils consentent à se soumettre aux analyses et à poursuivre les traitements que nous leur proposions. En effet, aucun malade n'était hospitalisé, et la plupart d'entre eux jugeait bien inutiles (et trop coûteux) les antibiogrammes et les glycémies.

Nous avons classé ces observations en trois groupes :

- les furonculoses et les folliculites, groupe dans lequel nous avons rangé une observation de nodules staphylococciques des membres inférieurs.

- les acnés

- les onyxis et périonyxis

I - FURONCULOSES ET FOLLICULITES

lle GIR. Lucette. - Furonculose et hidrosadénite - Obs. N° I

24 ans, souffre depuis I958 de nombreuses affections staphylococciques : en juillet 58, abcès de la marge de l'anus; en septembre trois volumineuses hidrosadénites axillaires droites; en novembre, collection purulente du genou gauche.

En mai I959, furonculose importante de la région sacrée avec hidrosadénite axillaire bilatérale. Elle commence à cette époque un régime pauvre en hydrates de carbone et une vaccinothérapie (divasta).

En décembre 59, nouvelle hidrosadénite très volumineuse de l'aisselle gauche. Il lui est alors fait, outre une glycosurie négative, une hyperglycémie provoquée normale (I,I5 , I,55 , I,90 I,20 , 0,80 , 0,80) et un antibiogramme qui révèle un staphylocoque doré, sensible à sept antibiotiques : spiramycine, carbomycine, erythromycine, oléandomycine, kanamycine, néomycine et framycétine. Elle est alors traitée par de la radiothérapie, de l'érythromycine et un sulfamide hypoglycémiant, le glucidoral. Elle est rapidement guérie, et continue à prendre du glucidoral pendant trois mois. Dès l'arrêt du glucidoral, elle voit survenir quelques folliculites qu'elle ne soigne pas.

Le 14 novembre I960, elle vient nous montrer des abcès des aines accompagnés de volumineuses adénopathies. Elle est rapidement améliorée par le T.A.O., mais rechute dès l'arrêt du traitement. Une nouvelle hyperglycémie provoquée est pratiquée le I9 Nov. Malgré des chiffres normaux (I, 1,35 , 1 , 0,95 , 0,80 , 0,80 , 0,90) elle reprend un comprimé de glucidoral par jour pendant 15 jours, et est rapidement améliorée.

Le 7 janvier 1961, nouvelle poussée de furoncles à la face, la vulve et à l'aisselle droite. Elle suit alors un régime plus strict en glucides, reprend du glucidoral, auquel on adjoint de l'autohemothérapie et des bains de rayons ultra-violets.

Nous la revoyons le 25 février avec des folliculites disséminées, et un intertrigo streptococcique des sillons sous-mammaires. D'autre part, elle a réduit la prise de glucidoral à un ou deux comprimés par semaine. Il lui est alors conseillé de suspendre les bains de rayons, de suivre un traitement antibiotique (rovamycine) pendant huit jours, et de prendre un comprimé et demi de Dolipol tous les jours.

Nous l'avons revue récemment. Elle continue à prendre du Dolipol. Elle n'a plus aucune lésion cutanée.

Cette observation est très intéressante car cette jeune fille souffrant depuis longtemps de lésions staphylococciques est améliorée par les sulfamides hypoglycémiants et rechute dès l'arrêt du traitement, bien que les examens cherchant à démontrer un trouble des glucides sanguins soient normaux.

Il est à signaler qu'elle a une grand-mère diabétique.

L'ensemble de ces faits cliniques suggère l'hypothèse que l'on se trouve devant un diabète cutané véritable.

Nous regrettons de n'avoir pu lui faire une hyperglycodermie provoquée à laquelle elle se serait volontiers soumise, notre technique n'étant pas encore assez au point, pour pouvoir être appliquée à l'homme.

MIC. Henri : - Furonculose et folliculite - Obs. N° 2

48 ans, 97 kgs, a souffert en août I960 d'une hidrosadénite axillaire gauche, suivie de nombreuses folliculites des cuisses, dont plusieurs dégénèrent en furoncles. Nous le voyons pour la première fois le I0-9-60 : il présente de nombreuses bulles de Bockhart, avec une dermite des plis inguinaux. Un traitement antibiotique (cathomycine), lui est prescrit, associé à un régime pauvre en hydrates de carbone et à un traitement antiseptique externe (eosine, pommade à la bacitracine). Il a été amélioré pendant toute la durée du traitement, mais nous constatons à nouveau le 26-I0-60, de très nombreuses folliculites dont quelques unes paraissent nécrotiques à la face antéro-supérieure des cuisses. Sa glycémie à jeun est de I,09g/l. Nous lui conseillons un gramme par jour de stabinol. Mais le 9-11-60, le malade vient nous montrer un anthrax sacré, bien que les lésions des cuisses soient améliorées. Sa glycémie étant à I gramme par litre, nous lui conseillons de prendre six comprimés de Stabinol.

Le 21-11-60, il persiste une folliculite pelvienne. L'anthrax a fait une évolution écourtée et laisse peu de traces. L'état de la région sous-inguinale est stationnaire. On note quelques folliculites récentes au pubis. Le 13-12-60, nous lui faisons une hyperglycémie provoquée, qui est normale : 0,90 I,25 I,50 I,I0 0,90 0,70 0,80. Le I7-12-60, malgré une prise régulière de un gramme cinquante de Stabinol, le malade souffre d'un nouveau furoncle de la cuisse et d'une folliculite de l'avant bras droit.

L'emploi du Stabinol est donc ici un échec.

Nous conseillons alors au malade de prendre un comprimé de Dolipol à midi, associé à un traitement vaccinothérapique.

Nous avons revu ce malade le 20 février I960. Depuis deux mois, il n'a plus souffert ni de furoncles, ni de folliculites.

Dans quelle mesure le résultat clinique peut-il être rapporté au Dolipol ? En effet, depuis novembre ce malade a maigri de quatorze kilogrammes. Dans ce cas la guérison peut être rapportée au fait que le poids du malade soit devenu inférieur au " poids seuil " des auteurs classiques. Les sulfamides hypoglycémiants auraient alors facilité la cure amaigrissante de ce malade.

En tout cas le résultat est bon.

. N° 3 - Mr DAP... Henri - Furonculose

32 ans, consulte le Dr FOUILLET, O.R.L., pour un anthrax de la muqueuse nasale. Il est traité par I g de terramycine, 2.000.000 d'unités de pénicilline par jour pendant 6 jours, et de la radiothérapie (Dr JAUDEL). Malgré ce traitement, un furoncle se développe à la lèvre supérieure, et il est hospitalisé en O.R.L. du 26-I0-60 au 29-I0-60 pour incision. Du 27-I0 au I-II, il prend chaque jour I g. d'auréomycine.

Le 14-11-60, il nous est envoyé en consultation pour un nouveau furoncle de la joue droite. L'examen révèle en outre, de très nombreuses folliculites des faces antéro-internes des cuisses. Un antibiogramme pratiqué sur le pus du furoncle identifie un staphylocoque doré sensible à de nombreux antibiotiques : framycétine carbomycine, spiramycine, oleandomycine, érythromycine, kanamycine neomycine, streptomycine, et novobiocine.

Le 15-II, une glycémie à jeun est pratiquée (0,95 g/l) et un traitement par le Stabinol est entrepris à raison de 4 comprimés par jour.

Huit jours après, le 23-II, le malade est complètement guéri.

Une nouvelle glycémie est faite le 28-II, deux heures environ après le petit déjeuner comprenant trois biscottes, du café noir et un comprimé de stabinol. Cette glycémie est de I,55g/l Mais on note quelques folliculites très superficielles sur les faces antéro-internes des cuisses. Le malade a été revu en Février. Il a arrêté tout traitement et n'a pas rechuté.

Bon résultat.

. N° 4 - M. LAU... Fernand - Furonculose

51 ans, est venu consulter en mai I960 pour une furonculose rebelle à toute thérapeutique depuis un an. Il a été alors amélioré par une cure de bactéstaphyphage, de divasta et un régime pauvre en glucides.

Le 29-IO-60, il revient avec de nombreuses folliculites des épaules. Sa glycémie étant de I,IO g/l. à jeun, il lui est prescrit un gramme par jour de Stabinol, qu'il prend régulièrement pendant vingt-cinq jours.

Mais le 21-11-60, on ne note aucune modification des folliculites du cou. Il s'agit donc d'un échec du Stabinol.

On lui conseille alors un régime amaigrissant (il pèse 95 kg.) et un gramme de T.A.O. pendant huit jours, avec localement de l'hexomédine transcutanée.

Le 29-11-60, il est déjà amélioré. Bien qu'il dise manger très peu, cet homme obèse n'a pas perdu de poids et il continue "à mettre beaucoup de pain dans sa coupe du soir". On lui prescrit de supprimer intégralement le pain et de prendre un comprimé par jour de Dolipol. Localement, on lui fait un massage léger de la nuque avec de la neige carbonique.

Le malade n'est pas revu avant le 13-2-61. Dans les semaines précédentes, il a souffert de trois folliculites profondes du cou. On constate quelques folliculites superficielles du cou et de la nuque, mais les épaules ne présentent plus aucun élément en évolution. Le malade dit qu'il suit un régime alimentaire très sévère ne déjeunant souvent pas, se contentant d'un peu de soupe et de quelques biscottes? Néanmoins, il prend trois kilogrammes par mois, pesant actuellement 98 kg.

Un antibiogramme montre du staphylocoque doré sensible à douze antibiotiques. Une hyperglycémie provoquée est normale : I,IO I,35 2 I,25 I,IO 0,85.

Il lui est alors conseillé deux comprimés par jour de Dolipol.

Sans être complètement guéri, le malade est cependant satisfait d'une amélioration sensible.

N° 5 - TR.... Jean-Claude - Furonculose

23 ans, souffre de furonculose chronique depuis un an environ, lorsqu'il consulte, en Octobre I960, le Dr COLOMB, pour un bubon inguinal. Le T.A.O. (triacétate d'oléandomycine) le guérit

rapidement. Mais un mois après, il est revu pour un furoncle de la nuque. Il reprend du T.A.O. puis du Stabinol 6 comprimés par jour IO jours, puis 4 pendant I5 jours. Mais il revient consulter au quinzième jour du traitement pour une collection suppurée de la face droite du sillon interfessier, à distance du coccyx et de la marge anale.

Il s'agit donc d'un ECHEC.

N° 6 - Mme X ....

43 ans, consulte le Dr COLOMB en septembre I960 pour un dermite de jambe sur des varices et un ulcère varriqueux. Le facteur microbien est prépondérant, extériorisé par un anthrax au niveau de la tête péronière. Après l'échec de tous les antibiotiques essayés (tétracycline, nystatine, erythromycine, T.A.O) la malade prend 6 comprimés par jour pendant IO jours de Stabinol, puis 4 pendant I5 jours. Après I5 jours de traitement, l'anthrax suppure toujou rs et la dermite n'est pas améliorée;

ECHEC.

N° 7 - Melle DUN ... M - Furonculose

21 ans. Furonculose évoluant lors de sa première visite le 2 Juillet I960, depuis 1 an. Nombreux furoncles disséminés, et depuis 3 mois, 5 orgelets, une hydrosadénite et un furoncle de la cuisse. La malade mange peu de pain. Elle fait un furoncle avant chaque règle. Elle présente un syndrôme prémenstruel avec céphalées et des migraines. Par ailleurs, douleur nette au point vésiculaire et à la pression du caecum. La malade est très constipée. On s'oriente d'abord vers un traitement digestif (Hébucol, Sorbitol) en même temps que l'on conseille de l'auto-hémo et du Divasta.

La malade a paru améliorée mais revient le 14 Janvier I961 ayant présenté récemment un orgelet et actuellement 2 Furoncles. On prescrit du Dolipol à la dose de I/2 comprimé midi et soir.

Le 6 Février Melle D.. signale qu'au I2ème jour du traitement, vers 21 heures, 1/2 après le repas du soir , elle a eu un "évanouissement". Les malaises vagues ont persisté les 2 jours suivants et 3 jours après, vertiges dès le lever. Le traitement a été suspendu. Cependant des vertiges se sont reproduits 6 jours après la dernière prise de Dolipol. La tension artérielle est à II,5 le matin et la glycémie à jeun à 1,02 gr.

A signaler qu'il n'y a pas eu de nouveaux furoncles depuis le début de la cure de Dolipol, mais la cure a été courte, le recul est insuffisant et nous ne rapportons cette observation que parce qu'elle pose la question d'une intolérance médicamenteuse qui nous a paru , pour le moins, exceptionnelle.

On ne peut rien conclure de ce cas là.

N° 8 - CRES..... J. - Furonculose narinaire à répétition

30 ans. Depuis 2 ans à la suite d'un orgelet, fait de façon extrêmement fréquente, au rythme d'un ou deux par mois, des furoncles narinaires (ainsi appelés par plusieurs médecins) ou, pour le moins, d'importantes folliculites endo-nasales avec enflure et érythème de toute la narine gauche.

Il a été traité par de nombreux antibiotiques, par de l'auto-hémothérapie, de la vaccinothérapie, etc...

Le 24 Septembre, malgré une glycémie à jeun normale , (0,75 gr.), et comme le malade est un gros mangeur de pain, et déclare ne pouvoir modifier son régime, nous lui prescrivons 1 gr de Stabinol par jour : soit 4 comprimés (1 au petit déjeuner, 2 à midi, 1 le soir). Ce malade revu 2 semaines, puis 4 semaines après, n'a plus fait de poussée staphylococcique. On fait poursuivre le traitement 10 jours à 3 comprimés par jour.

Quatre mois après le début du traitement, le malade se déclare guéri.

Donc bon résultat.

s. N° 9 - BIO.....CH. - Furonculose

27 ans. Depuis 2 mois le malade a présenté 7 furoncles, et actuellement 3 sont en évolution (2 au cou et 1 à l'abdomen). Le malade déclare qu'il a toujours soif, aussi malgré la glycosurie négative, on fait rechercher la glycémie qui se montre normale, (I gr. 03). On prescrit néanmoins au malade 6 comprimés par jour de Stabinol pendant 10 jours, puis 4 comprimés les 8 jours suivants.

Le malade n'a jamais refait de nouveaux furoncles, on a actuellement, pour cette observation un recul de 5 mois, elle est donc à considérer comme un bon résultat.

. N° 10 - Enfant Chr..... F - Staphylococcie disséminée

5 ans. A la suite d'une angine traitée par des antibiotiques, a fait en quelques mois de très nombreux furoncles ou abcès staphylococciques sous-cutanés, qui ont été traités en pédiatrie par des antibiotiques variés (Chloramphénicol, Tétracycline etc..)

Quand nous l'avons vu, le 20.I2.60, il présentait de très nombreuses folliculites purulentes des fesses et un gros noyau staphylococcique profond. Il a été prescrit pour cet enfant pesant 20 kg., I/2 comprimé de Dolipol à midi, 3 mois après la mère nous apprend qu'il se s'est plus reformé un seul nouveau furoncle, que son enfant est totalement guéri depuis 2 mois I/2. Et il n'est pas douteux pour elle que, toute chose égale d'ailleurs, le Dolipol a donné un résultat très supérieur au traitement antérieur, puisque la guérison paraît complète.

Très bon résultat.

s.Nº 11 PA.... P. - Folliculites acnéiformes du visage

31 ans, A présenté, après un choc moral dit-il, une poussée acnéiforme pustuleuse, d'abord généralisée à toute la face, puis surtout localisée dans la région péri-buccale. On constate une gingivite.

On prescrit le 23.1.61, 20 jours de Rovamycine + Complexe vitaminique B, en y associant dès le IOème jour du Dolipol à la dose de 2 comprimés par jour (1 midi et soir). Revu le I5 mars 1961, le malade est nettement amélioré. Cette sédation a commencé les 20 premiers jours, mais s'est poursuivie au cours des cinq dernières semaines où le seul traitement était le Dolipol.

M. PA.... vient cependant de faire deux éléments nodulaires vite avortés. On peut considérer ce résultat, tout au plus, comme assez bon.

....

s. N° 12 - Soeur MO.... J. - Nodules Staphylococciques

Est vue pour la première fois en I956 pour des nodules staphylococciques des membres inférieurs. Elle est revue en octobre I958 pour des eczématides des membres inférieurs dont plusieurs compliquées d'hypodermite staphylococcique. Elle est traitée par de l'eosine alcoolique à 2 %, de la pommade à la bacitracine, du divasta et un régime pauvre en hydrates de carbone. Elle revient le 20 Juin 59 pour une récidive, survenue 4 mois après la fin du traitement par le divasta. A l'examen, il est noté de nombreux noyaux hypodermiques indurés, pigmentés en surface, et d'allure staphylococcique. Elle est améliorée par un traitement comprenant de l'anatoxine staphylococcique, de la laroscorbine, de l'ultralevure, et localement, de l'héxomédine transcutanée. En Octobre elle n'a plus eu d'éléments staphylococciques, nouveaux. L'anatoxine est poursuivie à raison de deux injections par mois.

Une récidive importante est constatée le 24-I0-60, avec plusieurs nodules des deux membres inférieurs, mais prédominant sur la jambe et le dos du pied droit. La ponction d'un élément de la jambe ramène du pus dont l'examen bactériologique montre un staphylocoque doré, sensible au Chloramphénicol, à la Framycétine, la Néomycine, la Novobiocine et la Kanamycine. Une glycémie, faite le même jour 3 heures après un frugal déjeuner est à I,I5 g/l. Le lendemain à jeun, la glycémie est à I,05g/l. Il lui est alors prescrit Ig. par jour de stabinol, pendant I mois.

Le 28-II-60, la malade est revue. On note une légère amélioration de la jambe droite, car elle n'a fait que trois nouveaux éléments, qui ont tourné court. Mais la malade nous avoua avoir réduit la dose à 3 comprimés, car elle attribuait à cette médication des vertiges qui ont cessé par la réduction de cette dose (?).

Il lui est alors prescrit 1 comprimé de Dolipol à midi. Elle est revue le I9.I.61 pour trois nodules staphylococciques ulcérés, au I/3 inférieur de la jambe droite. La dose de Dolipol est portée à 0,75 g./jour à laquelle on ajoute Laroscorbine et Muthanol.

Le 13.2.61, cicatrisation des éléments ulcérés. Pas d'éléments nouveaux. Continue Dolipol + Muthanol.

Résultat médiocre.

*
* *

II - LES ACNES

s. N° I3 - BO.....F - Acné Conglobata

I9 ans. Acné Conglobata du visage depuis 2 ans, nodules profonds, cicatrices hypertrophiques, plusieurs abcès dont certains sont fistulés, d'autres mollasses, non encore ouverts. A suivi dans les Hautes-Alpes, depuis 2 ans, de nombreux traitements parmi lesquels le soufre, le cuivre injectable, la vaccinothérapie etc...

Ce malade est un gros mangeur de pain, il est constipé. Excellente santé par ailleurs.

Le 5 décembre on lui prescrit d'abord une cure de Chloramphénicol à petite dose, d'une quinzaine de jours, ensuite

Dolipol à la dose de 0,75 gr par jour; 1 comprimé à midi, I/2 comprimé le soir.

Le malade est revu le 13 février considérablement amélioré. Cette amélioration s'est marquée dès la prise de Chloramphénicol, ce qui n'est pas surprenant, mais elle a été suivie de rechute dès la fin de cette médication. Par la suite , depuis 6 ou 7 semaines, les lésions se sont progressivement améliorées, et aujourd'hui on ne constate plus que 2 ou 3 abcès sous-cutanés dont un seul n'est pas encore ouvert. On perçoit encore deux petits nodules durs. Il n'y a presque pas de papules ou pustules qui sont toutes superficielles. Certes des innombrables cicatrices persistent, mais le malade se déclare satisfait de cette grosse amélioration qu'il n'avait obtenue par aucun autre traitement. Il semble difficile d'expliquer cette amélioration autrement que par le résultat du Dolipol, le petit traitement externe étant d'un intérêt médiocre pour ce type d'Acné Conglobata. On fait poursuivre le traitement encore 1 mois.

Cette observation peut être considérée comme apportant un très bon résultat.

s. N° 14 - GU ..... Jacques - Acné Conglobata

I6 ans, 73 kilos. Acné nodulaire profonde sur le visage et surtout sur le dos où l'on trouve outre des nodules profondes, des tuméfactions (de 10 à 15 mm de diamètre) les unes sont dures, les autres mollasses. En évolution depuis 3 ans. Depuis quelques mois aggravation de l'éruption en général, atteinte de la nuque et de la base du cuir chevelu où l'on note de nombreuses folliculites et des abcès fluctuants, présence en outre de plaques de pelade. (Il ne s'agit pas de folliculites épilantes de Quinquaud) Bon état général et cuti négative.

Quand nous l'avons vu, en septembre I960, il y avait eu l'échec de très nombreux traitements pratiqués depuis plusieurs années et notamment depuis 1 an par un Dermatologiste lyonnais, divers antibiotiques (Erythromycine, Bipénicilline, Dihydrostreptomycine), auto-vaccin sans parler des traitements externes variés.

Le 9 Septembre, mis au 8002 CB : 6 comprimés par jour pendant 10 jours, 4 les 15 jours suivants.

Le 22 Septembre on note une grosse amélioration, la plupart des éléments mollasses du dos ont disparu , il reste surtout des pustulettes superficielles. La dose est à nouveau portée à 6 comprimés par jour.

Le 3 Novembre l'amélioration persiste très nette. On suspend le traitement de 8002 qui a été au total de 300 comprimés en 8 semaines de traitement.

Le traitement serait à poursuivre, mais le malade a quitté la ville et a été perdu de vue.

En conclusion, le 8002 n'a pas apporté la guérison à ce malade; mais l'amélioration qui peut lui être attribuée dès les 15 premiers jours de traitement paraît absolument incontestable.

s. N° 15 - BER.....J.L. - Acné pustuleuse du visage - Acné nglobata de la poitrine et du dos.

Le malade a été vu à l'âge de 17 ans avec une acné assez discrète, puis il a fait une poussée aiguë à la fin de son année scolaire et peut-être aussi par un choc moral survenu à la même

époque. Il présente une forme d'acné conglobata très infiltrée sur la poitrine et le dos, il existe de très nombreux abcès dont plusieurs sont fistulés.

On a d'abord obtenu une nette amélioration en Août 60 des nodules profonds par 10 jours de Chloramphénicol, mais l'acné conglobata n'était certes pas guérie et il présente de très nombreuses pustulettes superficielles à type d'impétigo de Bockard. Le 9 Septembre on prescrit 4 comprimés par jour de 8002 pendant 20 jours. L'amélioration après ce traitement est à peine sensible, on passe alors à 6 comprimés par jour (2 aux 3 repas). Après 3 semaines, l'amélioration est considérable, les lésions sont pratiquement guéries sur la face antérieure du thorax et très améliorées dans le dos. Le traitement de 8002 a été suspendu faute de l'échantillonnage nécessaire après 6 semaines de traitement. Deux mois après la cessation de tout traitement interne on a assisté à une très légère rechute de pustulettes superficielles, le malade a été mis alors à la dose de 2 comprimés de Dolipol par jour, et, revu 6 semaines après, le résultat était parfaitement satisfaisant. L'acné conglobata de la poitrine et du dos est parfaitement guérie, il ne persiste que des cicatrices.

Très Bon Résultat.

s. N° 16 - Melle PER.... - Acné discrète papuleuse miliaire

23 ans. Il s'agit d'une acné très discrète surtout localisée au menton. Il n'y a aucune vraie pustule, quelques papules qui sont souvent ortiées. La malade a été traitée à l'Hôpital Rothschild, à Paris (Docteur Sidi), par de la Tétracycline. On pratique un Tes-tape qui est négatif : (aucune modification de la couleur du papier).

L'éruption a probablement une origine toxi-alimentaire sur un terrain névropathique évident.

On prescrit 2 comprimés de Dolipol pendant 30 jours, la malade revue 30 jours après présente un état qui est pratiquement sans changement.

Ce cas est à classer parmi les échecs.

s. N° 17 - Mme PI ..... - Acné papulo-pustuleuse.

29 ans. Acné assez discrète, surtout du pourtour de la bouche, du menton et des sourcils. Quelques nodules indurés. Poussées d'aggravation pré-menstruelles. Pas de comédons. Stase caecale très nette à la palpation.

Aucun résultat par un traitement désinfectant intestinal (Formo-Cibazol) et du complexe B à haute dose et un important traitement local. Le Chloramphénicol a eu un résultat très net mais passager. Un traitement hormonal n'a rien donné.

Le 17.I2.60 on prescrit 1 comprimé de Dolipol à midi, I/2 le soir, pendant 40 jours. La Malade revue le 4 Mars 61 va nettement mieux. Il n'existe plus de nodule. Comme Mme PI... qui a bien réduit le pain ne peut renoncer à une consommation importante de confiture et de gâteaux secs, surtout le matin, on lui conseille 2 comprimés de Dolipol par jour (1 au petit déjeuner, 1 à midi). Ce traitement est en cours. Mais avec un seul comprimé on notait déjà un bon résultat.

....

. N° I8 - Melle GUI....M - Acné papulo-pustuleuse

24 ans. Acné des joues et du menton sur une peau très grasse; kérosique. Elle a fait de nombreux traitements chez des esthéticiennes avant de nous consulter. Le résultat par le Chloramphénicol a été médiocre. La malade a poursuivi 10 mois un traitement par une lotion au soufre dissous, mais le 12.12.60 elle présentait toujours de gros éléments indurés sur tout le pourtour du visage. On prescrit 1 Dolipol quotidien Le 21 janvier on constate un résultat assez médiocre et l'on double la dose(1 comprimé aux deux repas).

Un peu plus d'un mois après (27 février) l'amélioration est très nette. A noter qu'un tes-tape qui avait été positif à une croix le 21 janvier est à 0 le 27 février.

Bon résultat.

s. N° I9 - MAR..... R. - Acné papulo pustuleuse

21 ans. Depuis 4 ou 5 ans de grosses papulo-pustules, surtout autour de la bouche et au front. Cette acné s'était reproduite après un traitement au Chloramphénicol prescrit il y a plusieurs années.

On met au début de mars le malade à 2 Dolipol par jour, en même temps qu'un traitement externe très succint.

Le malade est revu un mois après, très nettement amélioré. Il n'existe pratiquement plus d'éléments pustuleux.

Bon résultat.

s. N° 20 - Mme BL..... P - Acné papulo nodulaire

A 32 ans, acné récidivant depuis l'âge de 14 ans, et surtout après 20 ans. Forme très congestive au visage, acné nodulaire profonde du dos, des lombes et de la partie supérieure des fesses. Echec de multiples traitements, récidive après radiothérapie il y a quelques années. Améliorée à partir de I954 par la vaccinothérapie antistaphylococcique, (elle a fait des furoncles récidivants du nez), puis des antibiotiques (chloramphénicol, puis tétracycline).

Le 20 Juin I960 on prescrit pour une nouvelle récidive, 4 comprimés par jour de 8002 pendant 4 semaines. La malade revue 5 mois après, déclare avoir été guérie par ce traitement, et elle ne présente de fait que quelques traces cicatricielles.

Donc très bon résultat.

s. N° 21 - Mme HUM.....R - Acné nodulaire

35 ans, depuis 2 ans acné nodulaire du visage. Il n'y a pas de recrudescence prémenstruelle. Aucun trouble dans la sphère digestive, la malade mange peu et notamment peu de glucides. L'acné a été aggravée par du cortancyl donné pour de l'asthme. La glycémie est de I gr 08 à jeun et 1 gr I5 à 16 heures.

Le 20 Août I960 on prescrit du Stabinol : 6 comprimés pendant 10 jours (2 à chacun des 3 repas) puis 4 comprimés pendant 15 jours (1 au petit déjeuner, 2 à midi, 1 le soir). On fait poursuivre un traitement local banal avec Sunalcol et Dermanéyl.

Le 3 Octobre, 12 jours après l'arrêt du Stabinol, la malade va nettement mieux : les nodules sont moins douloureux

et moins nombreux. Elle vient de faire une petite poussée à l'occasion d'une angine. On redonne le 8002 à la dose de 4 par jour.

Le 24 Octobre l'amélioration se poursuit, les éléments sont beaucoup moins nombreux, leur infiltration presque nulle.

Le 18 Novembre, 10 jours après la fin d'un traitement total de 240 comprimés en deux cures espacées sur deux mois I/2 avec 15 jours d'interruption, l'état est tout à fait satisfaisant il ne reste plus aucun nodule; seules persistent deux cicatrices érythémateuses. La malade se déclare enchantée du résultat qui est en effet très bon.

. N° 22 - GAU.....M - Acné nodulaire

27 ans, nombreuses cicatrices du visage un peu lupoïdes d'aspect, avec deux nodules profonds, douloureux, en évolution.

Ce malade est mis d'abord au Chloramphénicol sans aucun effet, puis à la Tétracycline avec un bon résultat, mais passager. Puis, échec de l'Isoniazide. Les troubles du transit intestinal avec constipation, douleurs caecales à la pression, langue très saburrale font prescrire un traitement par formo-cibazol, Salazopyrine puis Hébucol, qui paraît en 6 semaines améliorer le malade.

Le I9 Août on fait pratiquer une glycémie qui est à I,I0 et on prescrit le Stabinol à la dose de 4 par jour pendant 15 jours Après 8 jours d'amélioration le malade a fait une nouvelle poussée en même temps que reprise de la constipation et langue très saburrale, avec douleurs caecales à l'examen. Il ressent de vives brûlures sur les joues qui présentent des papules infiltrées évoluant vers une forme nodulaire profonde, on abandonne évidemment le traitement par le Stabinol, l'acné a par la suite été très améliorée

semble-t-il par une cure de Pyridoxine.

Chez ce malade, le Stabinol n'a abouti qu'à un échec complet.

. N° 23 - JOP..... H - Acné nodulaire furonculeuse

17 ans, Acné nodulaire importante surtout du menton, réalisant par endroits de véritables éléments furonculeux. Comédons disséminés au centre du visage. Langue suburrale.

On prescrit, outre un traitement externe, 1 comprimé de Dolipol par jour pendant 60 jours. Le malade est revu 3 mois après, il va incontestablement beaucoup mieux, il ne présente plus que deux petits nodules du menton, le résultat se maintient plus d'un mois après la fin de tout traitement.

Bon résultat.

. N° 24 - J ..... 23 ans - Acné polymorphe

Consulte le 14-12-60 pour une acné polymorphe papulo-pustuleuse des joues, et des régions sous maxillaires. Elle en souffre depuis 3 ans, avec une poussée pré-menstruelle. Elle reçoit pour traitement de la Nystatine chloramphenicol, de l'hexomédine transcutanée et le conseil de suivre un régime pauvre en glucides.

Le 2.1.61, elle est améliorée, mais on note toujours quelques pustules récentes. On lui conseille alors du Stabinol 6 par jour pendant I mois, et localement du Sunalcol et de la pommade à l'oestradiol.

Le 17.2.61, elle est pratiquement guérie : il ne reste

que quelques macules et quelques rares papules perceptibles au doigt.

Pour consolider le traitement, il lui est prescrit de poursuivre le traitement avec un comprimé de dolipol matin et soir.

Très bon résultat.

s. N° 25 - TH..... E. - Acné polymorphe

20 ans. Acné d'intensité moyenne comportant à la fois des comédons et des papulo-pustules siégeant dans la région de la barbe et dans le dos avec kératose folliculaire discrète.

Ce malade se traite depuis plusieurs années par de multiples traitements externes : vaccinothérapie, Pyridoxine etc... Il mange 1 kilo de pain par jour.

Le 15.I2 on lui prescrit pendant 2 mois 30 gouttes d'Arovit et 1 comprimé de Dolipol pris en 2 fois (I/2 à chacun des deux principaux repas.)

Le 20.2 le malade est très amélioré, il ne présente plus que 2 ou 3 pustulettes superficielles dans le dos et quelques éléments papuleux dans la nuque. On lui fait continuer le Dolipol en doublant momentanément les doses.

Donc bon résultat.

....

. N° 26 - MON.....J.P. - Acné polymorphe

Nous avons vu pour la première fois ce jeune garçon à 17 ans en janvier I960, pour une acné polymorphe du visage. Acné à comédons depuis longtemps, devenue pustuleuse depuis 3 semaines. Pustules superficielles qu'il traitait à l'Héxomédine. Nous avons prescrit un court traitement de chloramphénicol et localement l'alternance d'une lotion résorcinée salicylique et d'une lotion soufrée.

Le 22 janvier I960, on constate que les résultats du traitement externe, prolongé pendant 1 an, sont assez médiocres, "il y a eu des phases d'amélioration" dit la mère. Mais actuellement il existe de nombreuses pustules très tendues. Le jeune malade est mis au Dolipol (I gr. par jour, I comprimé le matin, I/2 à midi et soir) en plus d'un traitement local modifié.

Trois semaines après le début du traitement, nous revoyons le malade avec des pustules à peine moins nombreuses et par ailleurs des éléments nouveaux dans le cuir chevelu, au centre de plaques très prurigineuses.

Ce cas est donc à considérer comme un échec.

. N° 27 - Melle BAI ..... G. - Acné polymorphe

16 ans. Acné polymorphe, surtout acné comédon, sur peau grasse, avec cependant de nombreuses papules et pustules assez superficielles et beaucoup de petits éléments nodulaires sur les épaules. Poussée d'aggravation avant les règles. La jeune malade a eu des furoncles. Elle a un frère diabétique. Elle-même n'a ni glycosurie ni hyperglycémie, son Tes-tape est à 0.

On prescrit quotidiennement 30 gouttes d'Arovit et 1 comprimé de Dolipol au petit déjeuner.

La jeune malade revue 6 semaines après n'est pas améliorée. On lui prescrit 2 comprimés de Dolipol (matin et midi) mais avec un seul, on n'a obtenu qu'un échec complet.

. N° 28 - Mr GRA..... M - Acné polymorphe

17 ans. Forme à comédons et nombreuses pustulettes. Constipation. Un peu de kératose folliculaire. On prescrit d'abord, avec un traitement local, du Chloramphénicol et de la vitamine A synthétique. L'amélioration est incontestable en 1 mois, mais le malade présente encore de nombreux éléments papuleux. On prescrit du Dolipol (I/2 comprimé matin et midi), l'amélioration en 1 mois de traitement a encore nettement progressé malgré une petite poussée récente inexpliquée.

Il s'agit là d'un assez bon résultat.

. N° 29 - Melle BOU ..... B. - Acné polymorphe

24 ans. Acné comportant des papules et pustules assez superficielles sur une peau kérosique. De nombreux kystes et de rares comédons. Poussée d'aggravation avant les règles. Son père est diabétique. Elle présente un peu de kératose folliculaire sous olécranienne. Le 6.2.61 on lui prescrit 30 gouttes d'Arovit et 1 Dolipol à midi. 40 jours après, elle ne présente pratiquement plus de papulo-pustules, il ne reste que ses kystes. Il semble logique d'attribuer l'amélioration au Dolipol.

Bon résultat.

. N° 30 - Melle ST P..... D - Acné polymorphe

21 ans. Acné polymorphe considérable avec papulo-pustules et quelques nodules profonds sur une peau présentant une kératose considérable et d'innombrables cicatrices atrophiques. Cette malade est traitée depuis des années par des traitements variés. 3 séances énergiques de neige carbonique au printemps 58, complétées d'amygdalectomie ont amené un bon résultat jusqu'en Juillet 60. Depuis, rechute progressive, et l'acné le 6.2.61 était particulièrement floride, inesthétique. Malgré nos conseils, cette jeune fille continue à manger beaucoup de pain. On lui prescrit 1 Dolipol à chacun des 2 principaux repas.

Le 19 Mars, 6 semaines après, son état s'est considérablement amélioré, il ne reste que quelques papules et une pustulette superficielles. Point de nodules indurés.

Le résultat est très bon.

. N° 31 - DU M ..... - Acné polymorphe juvénile

16 ans. Présente une acné polymorphe considérable depuis 3 ou 4 ans; on note à la fois des pustules nombreuses, des éléments papuleux et des nodules profonds. Le malade a déjà été traité pendant plusieurs années dans sa ville natale par un spécialiste qualifié. Sa cuti-réaction est positive. Nous l'avons vu pour la première fois en novembre 1960, et nous lui avons prescrit, outre un traitement externe, une cure de Chloramphénicol. Deux mois après, on pouvait constater une amélioration certaine, mais il persistait encore des micro-pustules et des nodules profonds assez nombreux qui auraient mérité d'être vidés à l'aiguille diathermique - ce que l'on ne peut faire admettre au malade -.

Bien que le tes-tape soit négatif, on tient compte de ce que ce jeune homme est un gros mangeur de pain, et on lui prescrit : Dolipol 3 fois par jour, ou plus exactement un I/2 comprimé à chacun des 3 repas, sans modifier le traitement externe. Le malade est revu deux mois après, son amélioration est incontestable, les nodules profonds sont moins nombreux et beaucoup moins importants. Il ne reste par ailleurs que 2 ou 3 pustulettes, sans aucun élément papuleux. Dans le dos, l'éruption est manifestement beaucoup plus superficielle qu'elle l'était deux mois avant. Nous avons mis alors le malade à 2 comprimés par jour, mais nous ne l'avons pas encore revu depuis.

En somme bon résultat.

N° 32 - Melle DER..... - Acné polymorphe surtout papulo-nodulaire

21 ans. Présente une acné polymorphe surtout papulo-nodulaire, sans toutefois que l'on note de nodules très profonds, depuis 5 ou 6 ans. La malade est régulièrement réglée et n'a pas noté de recrudescence de son acné avant les règles. Pas de troubles intestinaux.

La malade est mise à un traitement externe et au Dolipol, à la dose d'un comprimé par jour pendant 40 jours. Elle est revue à la fin de ce traitement et son état est incontestablement très amélioré. Les papules sont beaucoup moins nombreuses et il n'y a pratiquement plus aucun nodule infiltré. On fait poursuivre le traitement à nouveau 40 jours.

Bon résultat.

. N° 33 - Melle EYM..... M - Acné polymorphe juvénile

15 ans, acné polymorphe intense depuis 2 ans : papules, pustules et nombreux comédons apparus dès les premières règles. Tout le visage est atteint et présente une séborrhée importante.

Le premier traitement donné en décembre 60, comportant 4 comprimés de Stabinol par jour pendant 3 semaines, puis 5 par jour pendant I5 jours, a amené une amélioration nette : diminution du nombre des papules et pustules, les comédons restant aussi nombreux. On remplace alors à la fin de janvier le Stabinol par du Dolipol à la dose de 2 comprimés par jour au petit déjeuner et au repas de midi. Après 2 mois, l'amélioration paraît plus nette avec 2 comprimés de Dolipol qu'avec les 4 ou 5 comprimés de Stabinol. Il ne persiste pratiquement plus que des comédons.

Bon résultat.

. N° 34 - Melle MAL..... - Acné Polymorphe juvénile

16 ans. Acné polymorphe surtout du front et du pourtour de la bouche. Nombreux éléments papulo-pustuleux, quelques comédons. 10 jours de Chloramphénicol prescrit en novembre 60 a donné une nette amélioration, mais qui n'a été que passagère. On prescrit 1 mois après,4 comprimés de Stabinol quotidiens pendant 1 mois. L'amélioration après ce délai est nette. On fait poursuivre le traitement au Chophytol.

Résultat bon.

....

. N° 35 - Melle ABR..... - Acné excoriée

16 ans. Nombreux comédons. Dès la moindre apparition d'une inflammation papuleuse, les éléments sont excoriés. Il existe peu de pustules. La malade avait été traitée deux ans auparavant par un traitement externe décapant et soufré, et des dragées d'Arovit, sans grand résultat. On note une langue suburrale. La malade reconnait qu'elle mange beaucoup de pain. Le tes-tape donne une réaction nette entre 2 et 3.

On prescrit le 15.I2.60 : 1 comprimé de Dolipol au repas de midi. La malade revue 40 jours après n'est que faiblement améliorée. On lui prescrit 2 Dolipol quotidiens.

Il nous est rapporté par la suite que la malade est améliorée, mais nous ne l'avons pas revue.

Résultat médiocre avec un seul comprimé de Dolipol.

III - LES ONYXIS et PERIONYXIS

. N° 36 - Mme RI..... - Onyxis

32 ans. Onychose depuis 3 ans, traitée par simples médications locales et générales dont la griséfuline. Quatre ongles se décollent par leur extrémité distale. Pas de périonyxis. Cependant la malade fait parfois sortir une goutte de pus à la pression du pourtour de l'ongle, et elle a fait récemment un orgelet. Les recherches de laboratoires montrent la présence de staphylocoques dorés et de filaments mycéliens du genre Candida. Pas d'éléments trichophytiques.

On prescrit le 30.II.60 du Stabinol (5 comprimés pendant 12 jours, 4 les 8 jours suivants). La malade revue après ces 3 semaines poursuit son traitement à 2 comprimés par jour. Le I8 janvier, elle est nettement améliorée. Le décollement à diminué de dimension. On ne peut fournir à la malade du 8002, pour continuer son traitement, elle passe au Dolipol à la dose de 1 comprimé à midi. Un mois après, l'état s'est encore nettement amélioré, l'un des quatre doigts atteints est complètement guéri.

Donc bon résultat.

. N° 37 - Mme MER.....R - Onychose à staphylocoques et candida

41 ans. 3 doigts de la main droite sont atteints, l'annulaire depuis 1 an, puis le médius et le pouce. Les ongles sont cannelés transversalement et décolés par un bord latéral avec une couleur noirâtre ou verdâtre, évoquant tout à fait l'onychose à levures, mais le médius et l'annulaire présentent un périonyxis très inflammatoire d'allure nettement staphylococcique. La malade a eu du reste de nombreux furoncles.

On fait pratiquer un examen des squames sous-unguéales, le Laboratoire décèle la présence après culture de blastospores et filaments mycéliens du genre candida.

Le 29 décembre I960 on donne I gr de Stabinol, soit 4 comprimés par jour, en même temps que l'on fait pratiquer des bains d'Héxomédine Transcutanée et des pansements avec la Pommade Biocidan.

Le 20 janvier, après 22 jours de traitement, on note une amélioration légère, et l'on fait poursuivre la médication à la même dose.

Le 3 février I961, l'amélioration est indiscutable, l'ongle du pouce droit se recolle, les périonyxis ont pratiquement disparu.

A signaler que la malade souffrait d'un prurit vulvaire qui a motivé un prélèvement des sécrétions vaginales où l'on a déceler de nombreux filaments mycéliens et des éléments levuriformes du type monilia. Dès la prise de 8002 la prurit vulvaire a cessé ainsi que les pertes.

Ce cas est donc à considérer comme un bon résultat.

. N° 38 - Mr VI..... E. - Périonyxis staphylococcique des médius.

31 ans. Périonyxis des deux médius, surtout marqué à gauche, d'aspect staphylococcique, durant depuis près d'un an.

De nombreux traitements ont été pratiqués par des confrères généralistes ou dermatologistes : antibiotiques multiples, Mycostatine, Bactéstaphyphage, Griséfuline, et localement Héxomédine Transcutanée. Pommade Mycostatine. Le tout sans résultat. Aucune recherche de Laboratoire n'a jamais été faite.

On constate du staphylocoque dans une minime gouttelette de pus prélevée au Cabinet. La recherche prescrite pour identification bactériologique et auto-vaccin n'a pu être pratiquée, car dès le début du traitement prescrit, aucune gouttelette de pus ne s'est produite. Le traitement a consisté en I/2 comprimé de Dolipol aux 3 repas. Le malade revu 2 mois après la prescription est très amélioré. Le périonyxis est très aplati, moins rouge, moins tendu et n'est plus douloureux.

Bon résultat.

N° 39 - Mme MAR..... - Périonyxis staphylococcique

33 ans. périonyxis de l'annulaire et du pouce droit évoluant, l'un depuis plus d'un an, l'autre depuis plus d'un mois. L'examen et la culture révèlent un staphylocoque pathogène associé à un protéus. Echec du Bactéstaphyphage avec Ultra-levure et traitements locaux (Hexomédine Transcutanée.)

Nette amélioration après 6 semaines de prise de Dolipol à la dose de 1 comprimé par jour. L'amélioration est devenue plus notable après la prise de 2 comprimés pendant 5 semaines.

Bon résultat.

FURONCULOSES (F) ET FOLLICULITES (f.)

1 - Melle GIR. L	staphylococcie	glucidoral	excellent
2 - MIC. H.	F. + f.	8002 dolipol	bon
3 - DAM. H.	F. + f.	8002	bon
4 - LAU. F.	F. + f.	8002 dolipol	échec satisfaisant
5 - TR. J.C.	F.	8002	échec
6 - Mme X..	anthrax	8002	échec
7 - Melle DUN. M.	F.	dolipol	intolérance ?
8 - CRE. J.	F.	8002	bon
9 - BIO. C.	F.	8002	bon
10 - CHA. F.	staphylococcie	dolipol	très bon
11 - PA. P.	f.	dolipol	assez bon
12 - Soeur MO. J.	Nodules staphylo.	8002 dolipol	intolérance ? médiocre

Très bons.....	2	
Bons.....	5	70 %
Satisfaisants....	1	
Echecs.....	2	30 %
Intolérances.....	2	

A C N E S

13 - BO. F.	conglobata	Dolipol	très bon
14 - GU. J.	"	8002	amélioration
15 - FER. B.	"	8002	très bon
I6 - Melle PER.	papuleuse	Dolipol	échec
I7 - Mme PI.	papulo-pustuleuse	"	bon
18 - GUI.M.	" "	"	bon
19 - MAR. R.	" "	"	bon
20 - Mme BLA.P.	papulo-nodulaire	8002	très bon
21 - Mme HUM.R.	nodulaire	8002	très bon
22 - GAUD.M.	"	8002	échec
23 - JOP. H.	nodulaire furonc.	Dolipol	bon
24 - BON. J.	polymorphe	8002	très bon
25 - TH. E.	"	dolipol	bon
26 - MON. J.P.	"	"	échec
27 - Melle BA. G.	"	"	échec
28 - BRA.M.	"	"	assez bon
29 - BOU. B.	"	"	bon
30 - Melle ST PI.D.	"	"	très bon
31 - DU.M.	"	"	bon
32 - Melle DE.	"	"	bon
33 - Melle EYM.M.	"	8002 Dolipol	bon
34 - Melle MAL.	"	8002	bon
35 - Melle AB.	Excoriée	Dolipol	médiocre

Très bons	6)	70 %
Bon	I0)	
Satisfaisants...	2)	8 %
Echecs	5)	17 %

ONYXIS - PERI-ONYXIS

36 - Mme RI...	Onyxis	8002 Dolipol	bon
37 - Mme MER...	Onychose	8002	bon
38 - VI..E.	Péri-onyxis	Dolipol	bon
39 - Mme MAR..	Péri-onyxis	Dolipol	bon

Onyxis et péri-onyxis : bons = 4

DISCUSSION DES RESULTATS CLINIQUES

En ce qui concerne les furonculoses et les folliculites, on note, pour onze malades :

- 2 résultats très bons
- 5 " bons
- 1 " satisfaisant
- 3 échecs, dont une intolérance, peu certaine, mais ayant cependant nécessité l'arrêt du traitement.

Les vingt-trois malades traités pour des acnés, ont donné les résultats suivants :

- 6 résultats très bons
- 10 " bons
- 2 " satisfaisants
- 5 échecs

La discussion des résultats détaillés offre assez peu d'intérêt pour les acnés, en raison du grand nombre des formes cliniques. Cependant, il semble que les acnés conglobata réagissent particulièrement bien au traitement hypoglycémiant, de même que les acnés franchement pustuleuses.

Enfin, nous avons observé trois onyxis et péri-onyxis staphylococciques, qui ont bien réagi à ce traitement. Nous pensons que ce traitement serait à étendre aux onyxis mycosiques ou

moniliasiques, L. LUTZ insistant sur la glycodermie trop élevée des malades atteints de ces affections si rebelles.

Nous avons utilisé deux sulfamides hypoglycémiants : le Stabinol et le Dolipol. Ils nous ont donné tous les deux de bons résultats, mais le Stabinol présente l'inconvénient d'un dosage trop faible (0,25 gramme par comprimé), ce qui nécessite la prise de nombreux comprimés pour obtenir un effet thérapeutique valable.

Les traitements ont été très bien supportés, sauf par deux malades qui se sont plaintes de vertiges. L'une est une vieille religieuse (Obs. 12), hypertendue, et présentant des séquelles d'ictus cérébral, et qui de ce fait à d'autres raisons de souffrir de vertiges. D'ailleurs, n'ayant pas supporté le Stabinol, elle a cependant fort bien toléré le Dolipol. - L'autre, une jeune fille de 21 ans (Obs. 7) souffrait de vertiges dès le réveil, malgré une glycémie à I,02 g/l. et une tension artérielle à II,5. Le traitement a cependant été interrompu par mesure de sécurité.

Aucun malade, malgré des doses parfois élevées (nous pensons en particulier à l'un de nos malades, qui, trouvant que deux comprimés de Dolipol étaient insuffisants pour lui, en prenait quatre par jour) ne se sont jamais plaints de malaises hypoglycémiques, et n'ont jamais éprouvé le besoin de manger les deux morceaux de sucre que nous leur conseillons toujours de porter sur eux.

Les doses totales données à chaque malade étant très différentes, il ne nous est pas possible de donner une posologie standard. Cependant, nous donnons un ou deux comprimés par jour

de Dolipol pendant un mois environ. Puis l'évolution dicte la conduite à tenir.

Une question peut encore se poser : dans les cas où une acné, chez une femme, présente une poussée évolutive prémenstruelle, le traitement par les sulfamides hypoglycémiants est-il justifié ? Nous pensons que oui, étant donné que dans les cinq observations où l'influence catamoeniale est nette, nous avons obtenu quatre succès (Obs. I7, 24, 29, 33), et un échec (Obs. 27).

En conclusion, ce traitement est loin de ne donner que des succès. Il ne remplace pas les autres thérapeutiques qui conservent leurs indications. Mais il s'agit d'un traitement simple à suivre, bien toléré, et qui, s'il n'amène pas toujours une guérison rapide et durable, peut améliorer sensiblement l'état d'un malade.

C O N C L U S I O N S

En nous appuyant sur les plus anciennes notions cliniques et sur l'hypothèse d'URBACH du diabète cutané (un trouble local, cutané, du métabolisme des hydrates de carbone est responsable de nombreuses affections cutanées staphylococciques), nous avons essayé de traiter des malades atteintes de staphylococcies rebelles de la peau, par des sulfamides hypoglycémiants.

I - Nos malades présentaient soit des furonculoses chroniques soit des acnés rebelles, soit des onyxis staphylococciques. Nous avons également rapporté l'observation d'une malade souffrant de nodules staphylococciques hypodermiques des membres inférieurs.

II - Nous leur avons prescrit du 8002 C.B. (Stabinol) quatre à six comprimés dosés à 0,25 gramme, ou du Tolbutamide (Dolipol), un à deux comprimés à 0,50 gramme par jour, en fonction de la gravité de leurs lésions, de leur poids, de leur régime alimentaire et de leur glycémie lorsqu'elle a pu être pratiquée.

III - La tolérance de ces médicaments a été remarquable. Deux malades seulement se sont plaintes de vertiges matinaux, et il n'est pas certain que ces vertiges aient été provoqués par les sulfamides hypoglycémiants.

IV - Les résultats cliniques ont été satisfaisants, puisque sur 39 malades, nous avons obtenu :

- résultats très bons	8	=	20,6 %
- résultats bons	I9	=	48,9 %
- résultats satisfaisants...	3	=	7,6 %
- échecs	7	=	I7,8 %
- intolérance ?	2	=	5,1 %

V - L'essentiel de cette thèse est d'apporter des faits cliniques. En même temps on doit souligner que les méthodes de dosage du glucose cutané s'avèrent si décevantes, que dans l'état actuel des choses, il est impossible de justifier par des données chimiques, l'hypothèse du diabète cutané formulée par URBACH.

VU, le Doyen ,

H. HERMANN

Le Président de la Thèse :

Professeur THIERS

VU et permis d'imprimer
LYON, le I8 Mai I961

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

- G. ANGELI, B. ALBERINI - Un nouveau médicament à action hypoglycémiante per os dans le traitement du diabète.
  - Minerva Médica N° IO, 3 février I958

- H. BASSET - Influence favorable de la biotine dans le traitement de l'acné nécrotique du cuir chevelu.
  - Bulletin Soc. Derm. et Syph. N° 1 - p.92-94 I959

- BAZEX - Traitement des furonculoses par l'insuline
  - Presse médicale du 27 Août I949 - N° 55 - p.781

- F.T. BECKER - The acne problem
  - A.M.A. Arch. Derm. and Syph. 67 - I73 - I953

- M.R. ARON BRUNETIERES - Estimation de la valeur des antibiotiques dans le traitement des folliculites du visage.
  - Bull. Soc. Franc. Derm. et Syph. 65 - I958 - p.38

- U. BUTTURINI - Contribution à l'étude des composés sulfamidés à action hypoglycémiante
  - Giorn. Clin. Med. 37, I217 - I956

- U. BUTTURINI, G.A. ZAMPA - Observations cliniques sur un nouvel hypoglycémiant, le K 386
  - Minerva Médica du I8 avril I954 - p. 1465

- J.L. COHEN and A.D. COHEN - Pustular acne, staphyloderma and its traitement with tolbutamide
  - Canadian M.A. J. 80 p. 629 - I5.4.59

- G.T. CORI and C. CORI - Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease.
  - Journal of biological chemistry I952 I69-661

- T. CORNBLEET - Cutaneous carbohydrate. The normal skin
  - Arch. of Derm. and Syph. 41 - I93 - 213 fév. I940

1 - P. LE COULANT - Dermatose par staphylocoques
- Encyclopédie médico-chirurgicale I2 I948 C I2490 A 10 à 12033-Q

2 - R. DEGOS - Dermatologie
Flammarion ed.

3 - M. DEPAOLI et MARTINA - A propos de l'action thérapeutique du tolbutamide dans l'acné vulgaire et dans la rosacée.
- Minerva Médica du 17 Octobre I960 - 51 N° 83 p.3505

4 - P. DUGOIS, L. COLOMB, Mme G. FAYOLLE - Erythème polymorphe par un hypoglycémiant per os.
- Bull. Soc. Franc. Derm. et Syph. IV I957 - p. 301

5 - G.G. DUNCAN - Diseases of Metabolism
- Edit. W.B. Saunders Company - Philadelphia and London I959

6 - A. DUPRE - Contribution à l'étude histochimique des glucides de la peau humaine.
- Thèse Toulouse I952 - N° 43

7 - G. DURLACH - Acné commune, diencéphale et hypophyse
- Revue praticien 11.10.1958 - p. 3058

8 - R.K. FREINKEL - Metabolism of Glucose C I4 by human skin in vitro.
- The journal of investigative dermatology - Janv.60 34 I P.37-42

9 - W. GATES, I. HYMAN - Emploi de la Tolbutamide dans le traitement de la paralysie agitante. Rapport préliminaire.
- J.A.M.A. vol. 172 - N° 13 - 26.3.I960 - p. 1351

0 - W. GEPTS. - Histopathologie des ilôts de Langerhans après traitement oral du diabète.
- Le diabète - Nov. déc. I958 - N° 6 - p. 215

1 - M.F. HEALY, J.D. ARNEAUD, - Preliminary observations on menagement of diabete.
- British Medical journal 24 sept. I960 N° 5203 - p. 913-915

2 - A. HUGGET - St. G. and NIXON - Use of glucose oxydase, per-oxydase and O. dianisidine in determination of blood and urinary glucose.
- Lancet 2-368 - 24.8.I957

3 - M. JANBON - P. LAZERGUES, J. METROPOLITANSKI - Etude du métabolisme du V.K. 57 ou 2254 R.P. chez le sujet sain et en cours de traitement. Comportement de la glycémie.
- Montpellier Médical I942 - 21-22 489

4 - M. JANBON, J. CHAPTAL, A. VEDEL; J. SCHAAP - Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiazol, le V.K. 57 ou 2254 R.P.
- Montpellier Médical 21-22 , p. 441 I942

5 - R. JASMIN, W. JOHNSON - Inhibition of glucose 6 phosphatase activity by hypoglycemic Benzène - sulfonamido thiadazoles
- Journal of american pharmaceutical Association. Vol. 48 - N° 2 - février I959 - p.II3-115

5 - A. KEMP, A. J.M. KITS VAN HEIJNINGEN - A coloric micromethod for the determination of glycogen in tissues.
- Biochimical journal. Vol. 56 - N° 4 p. 646-648 - I954

7 - P. LABADIE - La glycorégulation
- Revue praticien II mars I958 - p. 851

8 - H. LANGHOFF - Importance du pouvoir réducteur dans la physiologie et la pathologie de la peau.
- Arch. fur. Kliniche und experimentelle Dermatologie. t. 205 N° 5 du I0.2.58 p. 465-476 - t. 207 N° 5 7.8.58 p. 445-458 - t. 209 N° 1 du 7.7.59 p. 56-65

9 - P. LARIZZA, F. GRIGNANI - Recherches expérimentales sur le mécanisme de l'action hypoglycémiante des sulfonilurées.
- Minerva Médica 47 - II - I299 - I956

0 - J. LEPINE - Les acnés
- Encyclopédie Médico-Chirurgicale - 11.I959 I2490 A-1B

- M. DE LESTRADE - Eczéma aigu de type solaire par un sulfamide hypoglycémiant : le B.Z. 55
- Bull. Soc. Franc. Dermatologie et Syphyligraphie 65 I958 p. II5

2 - A. LOUBATIERES, P. BOUYARD, A. SASSINE - Les modifications du glycogène hépatique et musculaire produites par les sulfamides hypoglycémiants paraissent dues à la stimulation de la sécrétion d'insuline endogène.
- Thérapie I959 XIV I2-20

- A. LOUBATIERES - Pharmacodynamie des Aryl-sulfonamides hypoglycémiants. Analyse de leur mécanisme d'action chez l'animal et l'homme à l'état normal ou diabétique.
- Le diabète nov. déc. I958 - N° 6 - p. 209-213

- A. LOUBATIERES - Les Aryl-sulfonamides hypoglycémiants et anti-diabétiques.
- La Presse Médicale I958 66 N° 51 p. 1176-1178 et
I958 66 N° 53 p. 1229-1232

- A. LOUBATIERES - Analyse de l'action béta cytotrope des sulfamides hypoglycémiants - Action anti-diabétique.
- Presse Médicale 3 sept. I960 p. 1421-1424 et
I0 " " p. 1440-1444

- K. LUNDBAEK, K. NIELSEN, O.J. RAFAELSEN - Mode of action of oral antidiabetic compounds
- Lancet Vol. I N° 7029 - p. I036-I039

- L. LUTZ - Traité de cryptogamie
- Masson et compagnie I942 - p. 430

- J. METROPOLITANSKI - Comportement in vivo d'un dérivé sulfamido-thiazolé 2254 R.P.
- Thèse Montpellier I942 N° 71

- B. MENDEL, A. KEMP and D.K. MYERS - A coloric micromethod for the determination of glucose.
- The Biochemical Journal - vol. 56 N° 4 - p.639-646 -I954

- F.P. MERKLEN, P. BERTHAUX - La régulation de la glycémie
- Revue du Praticien II.I0.I957 - p. 28-29

- D.I. MILLER, A.S. RIDOLFO - The Skin-surface-glucose Test. An Aid in the diagnosis of Diabetes Mellitus
- Diabetes, Vol 9 N° 1 - Janv. fév. I960 - p.48-52

- M. MORSIANI, S. SERRAVELLI - Observations cliniques sur un dérivé de la Tolbutamide récemment introduit dans le traitement du diabète.
- Minerva Medica I8.4.I958 - p. I478

- N. NELSON - A Photometric adaptation of somogyi method for the determination of glucose.
- J. Biol. Chem. I53 - 375 - 80 may I944

- B.A. NEWMAN, F.F. FELDMAN - Adult prémenstrual acne, an entity suggesting corpus luteum dysfunction.
  - Arch. Derm. and Syph. 69 - I954 - I p. 356

- R.O. NOOJIN, L.S. OSMENT; C.H. WINCKLER - Antibiotics and sulfonamides in vitro studies in pustular acne vulgaris.
  - Arch. of Derm. and Syph. I954 - 70 1 p. 222

- D.M. PILLSBURY and G.V. KULCHAR - The use of Hagedorn-Jensen method in determination of skin glucose
  - J. Biol. chem. I06 351 I934

- M. POLONOVSKI, P. BOULANGER, M. MACHEBOEUF, J. ROCHE - Biologie médicale
  - Masson et Cie - I952

- P.B. PRICE - Causes et traitement de la furonculose
  - J. A.M.A. - I944 - 124 N° 17 p. 1189

- F. RAPPAPORT - Mikrochemie des Blutes
  - Vienne Emil Haim et Co I936

- H.M. ROBINSON - Role of antibiotics in therapy of acne
  - arch. Derm. and Syph. 69 - 414 - I954

- S. ROTHMAN - Physiology and Biochemistry of the skin - I954
  - The University Chicago Press

- G.T. SAWYER - Traitement de la sclérose en plaques par la tolbutamide. Rapport préliminaire.
  - J.A.M.A. vol. 174 n° 5 - 1.I0.I960 - p. 470

- L. SCARPIONI - Expérimentations cliniques avec un nouveau sulfamide hypoglycémiant de synthèse.
  - Minerva Medica I8.4.I958 - p. 1468

- J. SCHAAP - Essai thérapeutique d'un sulfamidothiazol, le 2254 R.P.
  - Thèse Montpellier I942 N° 73

- J.C. SCHRUB - Réflexions sur le traitement par les sulfamides hypoglycémiants.
  - Thérapie I958 XIII p. I91-205

- Les sulfamides hypoglycémiants à structure chimique retard

  1) - Etude chimique : G. CARRARA et G. BERNINI
  2) - Etude expérimentale : J. DORCHE, L. BEANI, G.TROUYEZ
     Y. MINAIRE et Mme E. MINAIRE

....

(Suite) - 3) Essai clinique du Phenbutamide : J. TRAEGER; M.T. FRAYCON et P. MICHAUD.
- Thérapie I959 - XIV - p. 864-884

- H. THIERS - Biochimie des Enzymes de la peau.
- Encyclopédie Médico-Chirurgicale 6 I960 12.225 A 10

- H. THIERS, J. RACOUCHOT et MOINDROT - Les deux variétés d'hyperglycémie dans la furonculose en dehors du diabète.
- Ann. derm. et Syph. nov. I946 - N° 11 p. 711

- H.C. TRIMBLE et B. W. CAREY - The true sugar content of the skin in diabetes.
- Arch. of Derm. and Syph. XXV N° 1 - Janv.I932 p.6

- E. URBACH - Skin diseases nutrition and Metabolism
- Heinemann - London I946

- E. URBACH - Skin Diabetes. Hyperglycodermia without hyperglycemia.
- J.A.M.A. I29 438 I945

- E. URBACH and J.W. LENTZ - Carbohydrate metabolism and the skin
- Arch. of Derm. and Syph. Vol. 52 nov. déc. I945 N° 5 p. 301

- E. URBACH, F. DEPISCH und G. SICHER - Zum problem des isolierten hohen Hautzuckers b.z.w. Hautdiabetes;
- Klin. Wchnschr. I6 - 452 - I932

- E. URBACH und G. G. SICHER - Beträge zu einer physiologischen und pathologischen Chemie der Haut.
- Zeitschrift für die Gesampte experimentelle Medizin 76 - 483 - I931

- A.L. WELSH - Use of synthetic oestrogenic substance : TACE, in treatment of acne.
- Arch. of Derm. and Syph. 69 4I8 I954

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ..... Page 11

CHAPITRE I : ..... " 12

- Notions Cliniques sur le rôle favorisant du glucose dans le développement du staphylocoque.

CHAPITRE II : ..... " 17

- Les perturbations du métabolisme des glucides en dehors du diabète. Les moyens de les déceler.

CHAPITRE III : ..... " 43

- Les sulfamides hypoglycémiants et leur mode d'action.

CHAPITRE IV : ..... " 53

- Observations.

CONCLUSIONS ..... " 90

BIBLIOGRAPHIE ..... " 92